FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965.

THÈSE

N° 130

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre HACQUES

né le 29 septembre 1933 à Chateauneuf-Sur-Sarthe (M. et. L)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre HACQUES

né le 29 septembre 1933 à Chateauneuf-Sur-Sarthe (M. et. L)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	GORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENÈGRE (J.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Laribolsière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) SOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (N.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENNAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (C.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RAGADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROSEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0046

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

En témoignage de respectueuse gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur René DELAITRE

Professeur de Clinique Médicale Infantile

au Centre Hospitalier et Universitaire d'ANGERS

Notre respect et notre profonde reconnaissance pour avoir bien voulu nous guider dans ce travail et prodiguer avec bienveillance et clarté, son enseignement.

A Monsieur Pierre FONTY

Pharmacien-Biologiste,

dont la compétence et l'aimable disponibilité
nous ont permis la mise au point de nos
observations.

Au Docteur Michaël PENNEAU

Chef de Clinique Médicale Infantile

au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers

qui a su nous initier à la Pédiatrie, en nous faisant partager avec simplicité ses connaissances approfondies.

En témoignage de notre amicale reconnaissance.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE D'ANGERS

PLAN GENERAL

A - INTRODUCTION

B - GENERALITES CONCERNANT LES SUCRES
- les principaux sucres intéressant l'organisme
- le saccharose - sa destinée physiologique
- l'amidon - sa digestion.

C - LES CAS PERSONNELS

D - ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

E - ETUDE SYNTHETIQUE - LE DIAGNOSTIC D'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

F - LES PROBLEMES PATHOGENIQUES

I - L'étude physiologique des symptômes d'intolérance au saccharose
II - Le problème des intolérances associées
III - L'évolution de la maladie
IV - L'hérédité
V - Les preuves du déficit enzymatique
VI - Les rapports de l'intolérance au saccharose avec la malabsorption

G - LE PROBLEME THERAPEUTIQUE

H - CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

A - INTRODUCTION

Connaître l'intolérance aux sucres, c'est avoir un fil conducteur qui facilite le diagnostic et le traitement de certaines diarrhées graves du nourrisson.

En présence de telles diarrhées, on formulait autrefois, aisément, l'accusation d'intolérance lactée, hypothèse que venait étayer la ténacité de la diarrhée, en dépit des divers changements de lait, ou sa récidive dès que l'enfant avait à nouveau une alimentation lactée.

La mise en évidence du rôle de l'infection parentérale, puis entérale fût une étape importante ; elle pouvait expliquer de très nombreux états dyspeptiques, dont on ne pouvait triompher par la diététique habituelle, et qui guérissaient seulement avec la disparition de l'infection.

Mais celle-ci n'expliquait pas tous les cas, force était alors d'admettre, parfois, l'intervention d'un facteur constitutionnel. En 1938, la description par D. ANDERSEN de la maladie fibro-kystique du pancréas apporte une signature étiologique à un certain nombre de diarrhées chroniques, et ouvre un cadre nouveau à la pathologie infantile.

Puis un grand progrès est réalisé, grâce aux précisions fournies par des observations d'intolérance spéciale aux protéïnes, et aux sucres :

I - INTOLERANCE AUX PROTEINES

a - La gliadine du gluten, grâce aux travaux hollandais de DICKE, WEIJERS VAN DE KAMER.

b - La lactobetaglobuline, dont les travaux expérimentaux de REISSENER, l'observation de DAVIDSON en Amérique, et plus récemment, en France, celle de Frezal et Rey démontraient la responsabilité.

II - INTOLERANCE AUX SUCRES

Dont la découverte éclairait notre compréhension de certains troubles digestifs graves inaccessibles jusque-là à la thérapeutique.

1 - Intolérance au lactose : la première décrite par DURAND, de Gênes ; elle est, en fait, une des moins fréquentes, mais la plus grave des intolérances aux disaccharides ; elle réalise le type des diarrhées acides, dont l'intolérance au saccharose représentera, plus tard, le deuxième exemple.

Elle est une des formes de véritable intolérance lactée, puisque le lactose est, par définition, un élément obligatoire de tous les laits. Elle montre que la carence d'un enzyme, ici la lactase, empêche l'hydrolyse du lactose.

2 - Intolérance héréditaire au fructose, dont CHAMBERS et PRATT, puis FROESCH et PRADER donnent les premières descriptions ; on en connaît les symptômes : ici, il ne s'agit pas tellement de diarrhée, mais de vomissements des premiers mois associés à une hépatomégalie, à une hypotrophie staturo-pondérale, répondant à une absence de dégradation du fructose par carence en fructaldolase. Ici encore, le diagnostic entraîne une conduite diététique, dont l'effet est décisif sur l'évolution.

3 - A ces deux types d'intolérance aux sucres devait s'ajouter l'intolérance au saccharose, parfois pure cliniquement, plus souvent associée à une intolérance à l'isomaltose, et qui fera le sujet de ce travail ; et, des cas plus rares d'intolérance aux sucres à transfert actif que des observations de LAPLANE et POLONOWSKI, de LINDQUIST en Suède ont permis récemment d'identifier.

Ainsi, la constatation d'une diarrhée chronique chez un nourrisson va-t-elle conduire, après avoir éliminé les erreurs alimentaires en chaîne et l'infection, à rechercher s'il ne peut s'agir, soit d'une intolérance lactée vraie, celle de la galactosémie, de l'intolérance au lactose ou à

la lactobetaglobuline, soit d'une intolérance à un sucre surajouté. Dans ce cadre, l'intolérance au saccharose apparaît, sans doute, comme une des plus fréquentes. Nous verrons, en l'étudiant, que son diagnostic clinique est relativement facile, pour peu qu'on y pense systématiquement. Si ce diagnostic est précoce, avant que n'apparaisse une dénutrition, le traitement en est simple et efficace, c'est dire l'intérêt pratique qui s'attache à cette question.

B - GENERALITES CONCERNANT LES SUCRES

I - PRINCIPAUX SUCRES INTERESSANT L'ORGANISME

L'alimentation du nourrisson comporte d'emblée une part importante d'hydrates de Carbone, que ce soit sous forme d'eau sucrée, au début, de lait, de farines, de fruits, d'aliment quelconque additionné de sucre.

Ces hydrates de Carbone sont :

- soit des sucres simples, tous formés de molécules, comportant six carbones (hexoses),

- soit des holosides, sucres composés eux-mêmes d'hexoses combinés de manières différentes et plus ou moins complexes.

Nous distinguerons en raison d'incidences physiologiques et des structures chimiques :

1°) Les hexoses

1 - à fonction aldéhyde réductrice (aldoses) = le glucose,
= le galactose

2 - à fonction cétone réductrice (cétoses) = le fructose

2°) Les diholosides constitués de l'union de deux hexoses :

- le lactose = glucose et galactose reliés par les carbones 1 et 4
- le maltose = glucose et glucose reliés par les carbones 1 et 4
- l'isomaltose = glucose et glucose avec liaison 1 - 6
- le tréhalose = glucose et glucose avec liaison 1 - 1

- le saccharose = glucose et fructose avec liaison 1 - 2
- le palatinose = glucose et fructose avec liaison 1 - 6

3°) Les polyholosides = de structure complexe

a - L'amidon est ainsi constitué :

- d'amylose caractérisé par la succession d'unités de glucose, reliées par liaisons 1 - 4 (unités de Maltose)
- d'amylopectine formée d'unités de maltose reliées par liaison 1 - 6 (iso-maltose) (par conséquent de glucoses reliés, soit par liaison 1 - 4 ou 1 - 6. Le rapport des liaisons 1 - 4 et 1 - 6 est variable avec la provenance de l'amidon (riz-blé - igname).

b - Les dextrines sont constituées de la même manière mais les molécules étant moins importantes.

II - LE SACCHAROSE

1 - Importance du saccharose

Le saccharose a une place de choix dans l'alimentation, du fait de son grand pouvoir sucrant, et ceci, dès les premiers jours de la vie, puisqu'il est classique de débuter l'alimentation du nouveau-né, le deuxième jour, par de l'eau sucrée. Le lait de vache, sucré au saccharose (provenant de la betterave ou de la canne à sucre), a également tendance à supplanter l'allaitement maternel.

Enfin, l'enfant verra introduire le saccharose dans son alimentation lors de l'introduction des farines (1 % dans les céréales) ors de l'emploi thérapeutique d'aliments pectiques, Caroube, qui en contient une assez forte proportion (20 %), carotte qui en contient 1 % environ.

Le saccharose est, d'autre part, présent dans la plupart des fruits (banane comprise), et dans beaucoup de légumes, autres que carottes, (pomme de terre - petits pois - navets).

Il faut donc conclure que, pratiquement, seul le nourrisson au cours de l'allaitement maternel bénéficie d'une alimentation totalement dépourvue de saccharose.

2 - Du point de vue chimique

Le saccharose est un diholoside dû à l'union d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose. Ce sera l'alpha-D-glucopyranose Bêta-D-fructofuranose.

Le saccharose est un sucre non réducteur, du fait que le glucose et le fructose qui le constituent sont reliés l'un à l'autre par leur fonction réductrice, aldéhyde pour le glucose, et cétone pour le fructose. Par conséquent, on ne pourra le mettre en évidence par la liqueur de Fehling.

Il ne donnera pas d'ozazone avec la phénylhydrazine.

La molécule de saccharose pourra être désunie par hydrolyse :

- soit en milieu acide à forte température
- soit par un enzyme
  - une alpha-glucosidase : l'invertase (qui doit son nom à l'inversion de la déviation de la lumière polarisée après hydrolyse d'une solution de saccharose)
  - ou une bêta fructosidase = la saccharase issue de certaines levures ou bactéries.

Quelle que soit la méthode employée, l'hydrolyse du saccharose donnera issue à du glucose et à du fructose avec, donc, apparition du pouvoir réducteur.

Sous l'action de certaines levures ou de certaines bactéries, le saccharose peut subir la fermentation, en donnant naissance à de l'acide lactique, de l'acide acétique et des acides gras, volatils.

3 - La destinée normale du saccharose dans l'organisme

Ingéré le saccharose arrive intact dans le jéjunum. Son hydrolyse et son absorption se font du jéjunum à l'iléon (maximum au niveau de l'iléon).

Cette digestion est extrêmement rapide, puisque le glucose, issu de l'hydrolyse du saccharose intestinal, apparait dans le sang, souvent, dès la quatrième minute, que le taux de saccharose hydrolysé est maximum en général de la 15ème à la 30ème minute (mais parfois dès la 5ème minute).

Dahlqvist défend la thèse suivant laquelle l'essentiel de cette hydrolyse se ferait au sein même de la cellule intestinale, au niveau du pôle apical, près de la bordure en brosse (5 % seulement pourrait être hydrolysé dans la lumière).

Par des études faites ainsi directement sur la muqueuse intestinale du porc, puis de l'homme, Dahlqvist a pu mettre en évidence la présence de 6-disaccharidases différentes dans cette muqueuse :

- Une Bêta-galactosidase : la lactase, seule enzyme capable d'hydrolyser le lactose, mais ayant également une activité bêta-glucosidasique, lui permettant d'hydrolyser cellobiose et gentiobiose (constitués de deux molécules de bêta-glucose).

- Cinq alpha-glucosidases :

1 - La très accessoire TREHALASE, hydrolysant le tréhalose d'apport alimentaire très minime, c'est un enzyme très spécifique.

2 - Le "complexe maltase"

groupant 4 enzymes ayant toutes à des degrés variables une action maltase, ce sont :

- la maltase Ia (ou isomaltase) hydrolysant 100 % de l'isomaltose 50 % du maltose

- la maltase Ib (ou invertase) hydrolysant 100 % du saccharose, 25 % du maltose

- la maltase II hydrolysant seulement 15 % de maltose

- la maltase III, hydrolysant seulement 10 % de maltose.

De cette étude, il apparait que le saccharose sous l'action d'une alphaglucosidase, l'invertase ou maltase Ib, donne issue, à proximité de la bordure en brosse des cellules épithéliales du grêle, à du fructose et du glucose. Le maximum d'hydrolyse du saccharose se ferait au niveau de l'iléon.

Dans cette cellule, sans qu'on puisse d'ailleurs la séparer effectivement in vivo de l'hydrolyse, se produira alors l'absorption des hexoses issues du saccharose. Laplane et Polonovski qui, avec le Suédois Lindqvist ont étudié tout spécialement ces phénomènes d'absorption (en particulier

grâce aux solutions de Krebs et à l'intestin éversé de Hamster), proposent d'ailleurs le terme de digestion-absorption.

Dans le cadre de l'étude qui nous intéresse, le fructose serait, comme le xylose, un ose à transfert passif (lié à la position en bêta du - OH du carbone 2 et au cycle furanique). Il s'agit, dans ce cas, d'une absorption très proche de l'osmose, qui semble intimement liée aux mouvements de l'eau. Le fructose est toutefois beaucoup plus rapidement absorbé que le xylose. Le test au xylose est fréquemment employé pour étudier l'absorption ; il a l'intérêt d'être un ose absorbé passivement, mais non métabolisé, et excrété par l'urine.

Le glucose, par contre est un sucre à transfert actif - (comme le galactose, il possède un - OH au carbone 2 en position alpha et un cycle pyranique). L'absorption a lieu contre un gradient de concentration. Cette absorption demanderait la présence d'ATP, et requérerait une certaine énergie, qui semble être fournie par une partie du glucose lui-même, donnant issue à un peu d'acide lactique.

Cette absorption se ferait d'après Wilson avec un maximum net pour le début du grêle, à l'inverse donc de l'hydrolyse du saccharose. Elle serait 10 à 20 fois plus rapide que l'absorption passive du fructose ; elle serait inhibée dans le sens muqueuse-séreuse par la phlorizine.

Il existerait en outre un effet compétitif entre les oses à transfert actif - influeraient également la tonicité de la solution intestinale, l'état de vacuité gastrique - la pression hydrostatique dans l'intestin, mais le glucose peut être absorbé en l'absence d'eau.

Enfin, la répartition ionique jouerait un rôle non négligeable (sodium - potassium - magnésium) ainsi que le pH dont l'abaissement diminuerait l'absorption. L'hyperpéristaltisme jouerait dans le même sens.

Il semble qu'en cas de déficit des fonctions de digestion-absorption du grêle, le colon soit capable d'y pallier en ce qui concerne les glucides. La flore bactérienne y jouerait un rôle.

- Les disaccharides normalement sont donc hydrolysés, mais lorsque ce premier temps n'a pas eu lieu, une certaine absorption relativement faible est possible sur le mode passif, mais ces molécules ne seraient pas

métabolisées, et seraient excrétées par les reins (filtration glomérulaire avec 10 % de résorption tubulaire). Une saccharosurie se verra ainsi chez le sujet normal, lors par exemple d'une ingestion massive. Il ne semble pas, par contre, que le maltose soit absorbé directement.

Avec un régime normal elle ne dépassera pas 250 mg pour mille.

- Cette absorption intestinale de saccharose est aussi sous la dépendance de l'état de la muqueuse intestinale ; ainsi une saccharosurie a été fréquemment constatée au cours d'entérites aiguës ainsi qu'une augmentation importante de son élimination fécale.

Il faut enfin signaler qu'une ingestion massive de saccharose peut, par effet purement osmotique (Lestradet), provoquer une diarrhée.

Les oses, issus de la digestion-absorption du saccharose, gagnent la circulation porte, et de là, le foie, où ils sont métabolisés.

III - DIGESTION DE L'AMIDON

En ce qui concerne la digestion de l'amidon, dont nous aurons à parler par la suite, la complexité de ce sucre entraînera plusieurs temps de dégradation :

- action de l'amylase salivaire, continuant d'ailleurs son action jusque dans l'intestin, provoquant la transformation en dextrine de la moitié environ de l'amidon ingéré

- relais de l'amylase pancréatique, dissociant l'amidon au hasard des liaisons 1-4, donnant issue à des polyholosides du maltose et de l'isomaltose (1-6) ; mais agit également une 1-6 oligo-glucosidase intestinale libérant maltose-isomaltose et chaines de glucose.

Le maltose est hydrolysé par une maltase intestinale en deux molécules de glucose. Cette hydrolyse se ferait avec un maximum au niveau du jéjunum.

L'isomaltose serait hydrolysé par coupure au niveau de la liaison 1-6 grâce à l'isomaltase (maltase Ia) intestinale libérant deux glucoses.

C - LES CAS PERSONNELS

OBSERVATION N° 1

Le 20 juin 1961, à la Société Française de Pédiatrie, était présentée la première observation française d'intolérance au saccharose.

Voici les circonstances dans lesquelles ce diagnostic fut évoqué.

Ph... Dol. nous est adressé le 17.2.61, à l'âge de six semaines, pour dénutrition et déshydratation.

Nous apprenons que l'enfant est né à terme avec un poids de 2 kg 980, a été nourri au sein, sans incident, jusqu'à l'âge de 3 semaines. Il a ainsi repris son poids de naissance en 10 jours. A 3 semaines, le sevrage se fait avec du lait Guigoz 1/2 écrémé ; à 1 mois, on note un poids de 3 kgs 100.

Les selles deviennent alors liquides entraînant un érythème fessier, point de départ d'une érythrodermie desquamative.

- A l'entrée dans le service, l'état de déshydratation du bébé est suffisamment prononcé pour justifier une réhydratation par voie veineuse. Son poids est alors de 2 kg 870, soit 1 kg de moins que le poids théorique.

Pendant les 48 heures de perfusion, les selles restent liquides, et ne s'amélioreront qu'au cours du 3ème jour. L'enfant reçoit en outre, des biberons d'élonac à 3 % (eau sucrée 5 %). Le 4ème jour, on adjoint à l'Elonac 2 % de Guigoz 1/2 écrémé.

Les selles redeviennent franchement diarrhéïques, nécessitant la

reprise d'une perfusion intra-veineuse associée à une réhydratation orale avec de l'Elonac sucré à 5 %. Aucune amélioration des selles, mettant en évidence l'inefficacité de la préparation d'Elonac.

Nous essayons, alors, du babeurre Eledon sucré à 5 %. Les selles restent liquides, même lorsque nous y associons 2 % d'Arobon.

L'évocation d'une infection entérale possible fait pratiquer une coproculture, qui s'avère positive au staphylo pathogène. Nous n'attachons, cliniquement, pas beaucoup d'importance à ce résultat, en raison des lésions notables du siège. Toutefois nous donnons à l'enfant de la néomycine, en même temps que nous abandonnons l'Eledon, pour reprendre le lait Guigoz sous protection d'Arobon.

Les selles restent désespérément molles et le poids stationnaire autour de 2 kgs 900.

Malgré la persistance de la diarrhée avec un régime ne comportant que des pectines, on envisage la possibilité d'une intolérance lactée au sens large du mot. Le Végélact est alors essayé sans succès.

L'enfant est hospitalisé depuis un moin; aucun résultat positif ; les selles sont franchement molles ou liquides (2 ou 3 selles par jour) le poids stationne à 2 kgs 900.

Un dernier essai de régime de carotte, à plus forte concentration, est tenté, comportant toujours 5 % de sucre. Il n'entraîne aucune amélioration.

On repose, alors, le problème à la lumière des divers régimes proposés = il s'agit d'une diarrhée chronique du nourrisson, survenue lors du sevrage par lait sec, et résistant aux aliments pectiques, au babeurre, à la farine de soja.

On réalise alors, pour la première fois, que <u>seul, le sucre est l'élément commun</u> à tous ces régimes.

L'élonac est repris, mais cette fois sans sucre. Le résultat est spectaculaire : en quelques heures, et pour la première fois, les selles deviennent consistantes. En 24 heures, le poids de l'enfant augmente de 140 g. Au bout de 24 heures, on ajoute alors à l'élonac, 5 % de lait

Gloria non sucré, puis 10-15-20-25 %. Les selles restent normales pendant ces six jours.

Un essai de reprise de l'alimentation sucrée à 5 % entraîne, en 24 heures, une rechute très nette de la diarrhée, avec une perte de poids de 100 g. .

La suppression du sucre pour la 2ème fois, normalise les selles.

Il s'agit donc, d'une diarrhée survenant dès l'absorption d'aliments sucrés, lactés ou non, s'arrêtant en quelques heures, après suppression du sucre. Cliniquement, l'intolérance au saccharose est certaine.

Il n'est pas inutile de signaler, que la normalisation des selles a entraîné, très rapidement, une régression de l'érythrodermie, alors que pendant les premières semaines, Cortancyl et antibiotiques avaient été inactifs. Il ne s'agissait donc pas d'une érythrodermie banale, mais de lésions épidermiques, directement sous la dépendance de la diarrhée.

Le diagnostic étant posé, on essaie alors de sucrer le gloria avec du Nutromalt 2 % (dextrine-maltose) : les selles deviennent un peu molles en 48 heures. Avec une concentration de 5 %, la diarrhée reprend, toutefois moins prononcée qu'avec le saccharose. En 24 heures, le poids diminue de 60 g.

4 jours après cet essai, on teste la tolérance au lactose à l'aide de lait SMA (lait enrichi en lactose et dépourvu de saccharose) que l'on substitue, progressivement, au lait Gloria. Les selles sont un peu moins fermes, mais l'enfant prend 200 g. en 5 jours. Au cours de ce test, il suffira d'ajouter un peu de saccharose, dans un seul biberon, pour voir réapparaitre des selles liquides et un arrêt de l'ascension de la courbe de poids.

Le Professeur Agrégé ROYER auquel nous soumettons ce cas nous signale une publication du "Lancet" d'Août 1960, où les auteurs hollandais Weijers, de Kamer, Dicke et Mossel relatent trois cas d'intolérance au saccharose, à partir desquels ils concluent à l'intérêt, sur le plan biologique :

- du dosage de l'acide lactique dans les selles, qui montre son augmentation,

- de l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, après ingestion de saccharose.

Nous pratiquons donc ces deux épreuves :

- dosage de l'acide lactique dans les échantillons de selles de 48 heures :

. pendant une période d'alimentation sucrée nous avons trouvé : 2,83 - 2,72 - 3,80, le taux normal ne devant pas dépasser 1g/48 heures.

. pendant une période sans sucre, son taux d'acide lactique est tombé à 0,20.

Chez des enfants du même âge, présentant des diarrhées banales, des dosages témoins d'acide lactique ont donné les chiffres suivants : 0,94 et 0,76 g / 48 heures.

Les selles ont été recueillies dans leur totalité, mises aussitôt à + 4°, pour éviter toute fermentation du saccharose.

Au point de vue technique de dosage, alors que les auteurs hollandais utilisaient la méthode de Long, Monsieur FONTY pratiquait simultanément deux techniques :

- la technique chimique de Barker et Summerson

- la technique enzymatique de Boehringer à la lactico déshydrogénase.

Nous avons retenu les résultats, obtenus avec la première technique, qui nous a paru plus satisfaisante.

- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été pratiquée, en donnant à l'enfant, le matin à jeun, un biberon d'eau sucrée à 5 %.

Nous avons obtenu, comme Weijers, une courbe de glycémie plate, allant de 0,62 à 0,72 après absorption du saccharose. La courbe de glucosémie vraie était également plate, mais à un niveau inférieur.

Le dosage de la glycémie (glucose + les composés réducteurs dit "antichromiques résiduels" de Polonovski) a été effectuée selon la méthode de Folin-Malmrus (Technique de Fonty).

Le dosage du glucose vrai a été fait, par la méthode de Böhringer, à la glucose oxydase.

Nous avons attaché une importance très relative à cette courbe plate de glucosémie après dose de charge en saccharose, étant donnée la similitude d'aspect des courbes, obtenues avec des enfants normaux sur le plan digestif (mais il faut noter que nous constituons à ce sujet la seule fausse note ; tous les auteurs ont noté une discordance entre la courbe au saccharose et la courbe obtenue après ingestion de glucose).

Lors de cette épreuve, nous avons pu noter :

- une réapparition immédiate de la diarrhée,

- le passage de saccharose dans les urines, à la concentration de 1,87 %°, décelé par chromatographie.

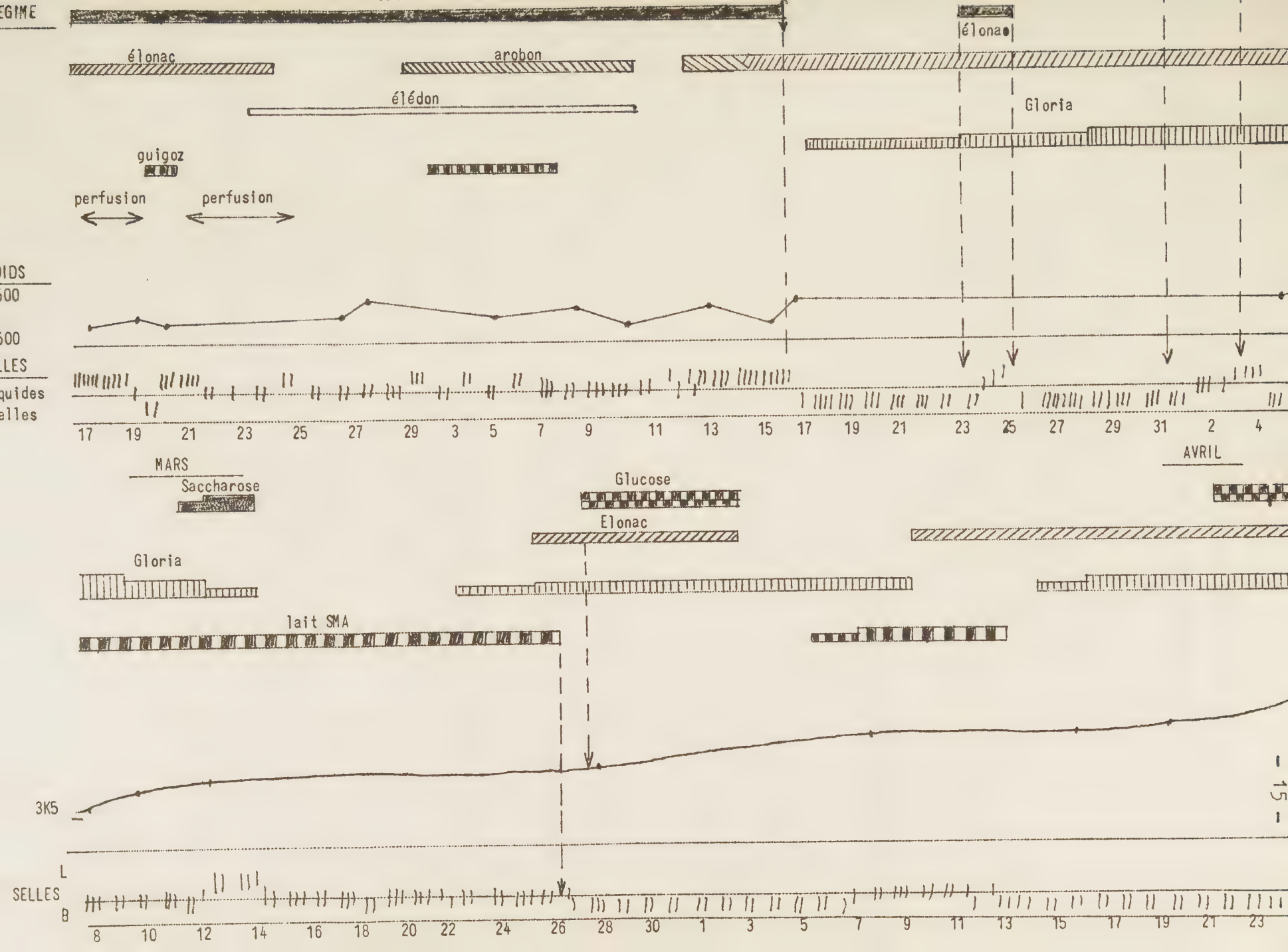
Il faut signaler l'importance de la clinique dans l'établissement du diagnostic, ayant mis en évidence que le saccharose, seul élément permanent dans les divers régimes, devait être le responsable et amener sa suppression. Le dosage de l'acide lactique fécal n'a eu qu'un rôle d'appoint, et de confrontation avec les récents travaux des auteurs hollandais, les premiers à avoir décrit le syndrome.

Le diagnostic, ayant été établi, se posaient les modalités du traitement.

- Pendant les 3 premières semaines qui ont suivi, nous avons assisté à une prise de poids de 770 g par la seule suppression du saccharose, l'enfant ne recevant alors que du lait Gloria. La diarrhée ayant, comme nous l'avons vu, disparu en quelques heures (encore faut-il noter une rechute, lors d'un essai de sucrage à la dextrine-maltose pendant 3 jours).

- Mais, après ces 20 jours, la pente de la courbe pondérale devenait progressivement horizontale. Ainsi, en un mois, l'enfant ne prenait que 250 g (5kg 050 à l'âge de 4 mois), nous invitant à envisager un sucrage à l'aide de glucose.

Nous faisons ainsi ingéré 9 g de glucose par jour, répartis dans les biberons sous forme de 30 cc de sérum glucosé hypertonique à 30 %. L'effet est spectaculaire. L'enfant prend 540 g en 11 jours. Il quitte, alors, le service à l'âge de 5 mois, pesant 5kg600.


élonac
arobon
élédon
guigoz
perfusion
perfusion
élonac
Gloria
17 19 21 23 25 27 29 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 2 4
MARS
AVRIL
Saccharose
Glucose
Elonac
Gloria
lait SMA
3K5
SELLES
8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23

L'enfant sera suivi par la suite assez régulièrement. Il a quitté le service avec 6 biberons de Gloria, sucrés chacun avec 1/2 cc de poudre de glucose.

- A 7 mois 1/2 :

  . le poids était de 6kg700, taille 0m66
  . périmètre céphalique 43 cm
  . possède deux dents
  . examen neurologique normal :
    - début de station assise
    - réflexe de soutien normal
    - bonne préhension par la pince inférieure, l'enfant, passant les objets d'une main dans l'autre.

A cet âge, une nouvelle tentative de sucrage par saccharose a été opérée, à l'aide de 5 grammes de sucre par jour. La diarrhée est réapparue aussitôt et a cessé dès le retrait de ce sucre.

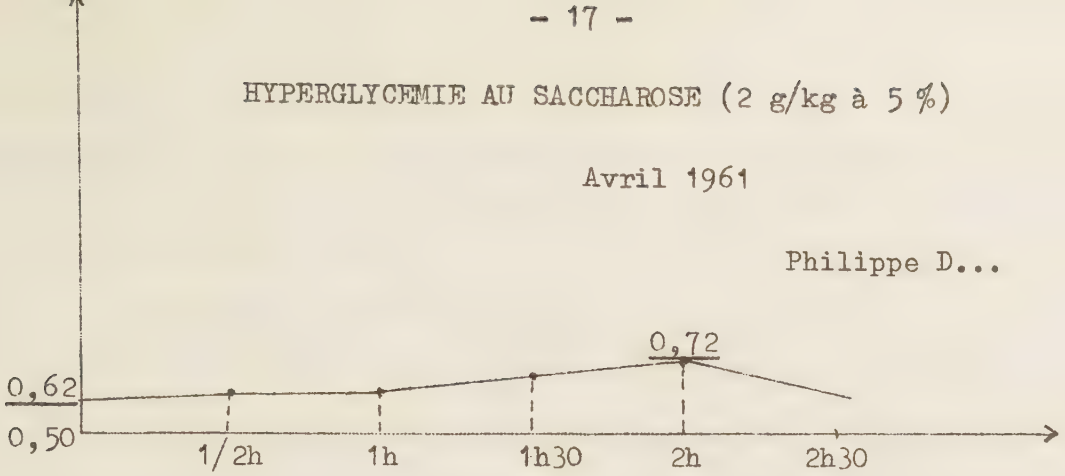
Telle était l'observation, à la date où elle fut publiée à la Société de Pédiatrie.

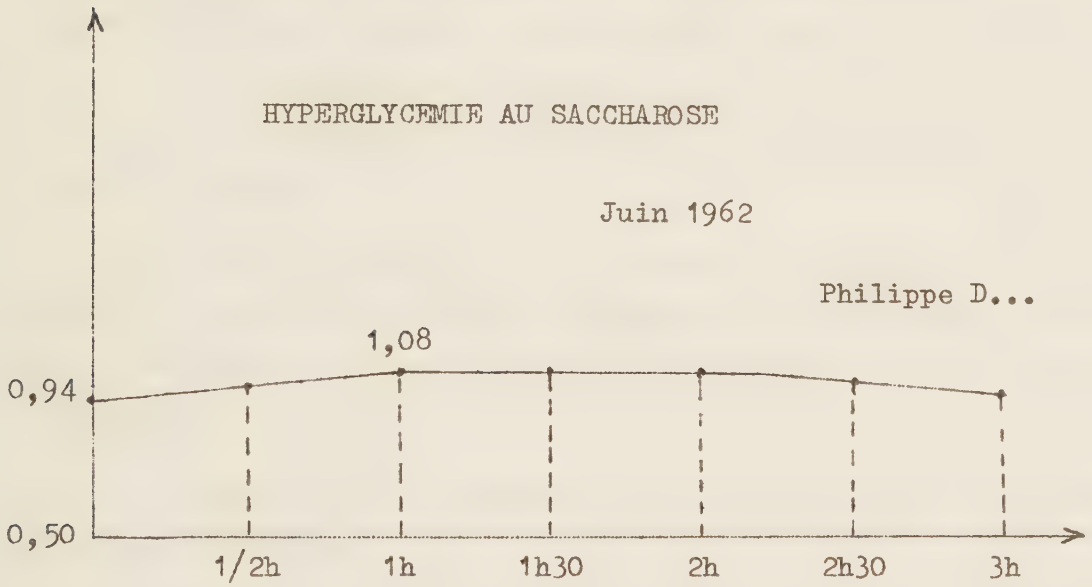
L'enfant fut revu en Septembre 1961, à l'âge de 8 mois. Il était encore tout à fait intolérant. En mettant une pierre de sucre dans un seul biberon, la diarrhée apparaissait aussitôt et cessait dès la suppression du sucre.

L'adjonction de 2càc de Phosphatine Falières donnait des selles un peu molles, sans qu'on puisse dire s'il y avait intolérance à la farine, ou au sucre de la préparation (2 càc de Phosphatine apportant 3 g de saccharose).

En juin 1962, l'enfant a 17 mois.

Il supporte, à ce moment, 2 càc de sucre par jour, qui lui sont donnés dans son biberon. Il est pratiqué, à l'époque, une épreuve d'hyperglycémie au saccharose.





Elle est moins plate que la première, mais l'élévation de la glycémie reste modérée (avec toutes les réserves déjà faites sur l'interprétation de cette épreuve).

- L'enfant n'a été revu, ensuite, qu'à l'âge de 4 ans (janvier 65) - taille 0,95 - Poids 16 kg donc légèrement hypotrophique.

Il a un excellent appétit, prend le matin un café au lait avec 1 càc de sucre ; le midi : potage, purée, viande - à 16 heures, un biscuit - le soir : un potage, des légumes. Il a une selle normale par jour.

Les parents notent qu'il n'aime pas les plats sucrés, ni le chocolat.

Il semble bien, en tout cas, que l'intolérance au sucre, absolue

au cours de la première année, ait peu à peu diminué, et qu'ensuite, des doses modérées soient supportées, l'enfant ayant tendance, de lui-même, à réduire la ration sucrée, fait un peu comparable à ce qui se passe dans l'intolérance au fructose.

EN RESUME, l'intérêt de cette observation, outre le fait qu'elle ait été la première à être présentée en France, est de montrer que :

1 - Le diagnostic n'a pu être fait qu'au bout d'un mois d'observation après étude attentive du régime, et constatation qu'un seul point était commun aux biberons variés : la présence de sucre.

On peut même penser, que nous eussions passé à côté du diagnostic, si, au lieu de poudre de Carotte sucrée à 5 %, nous avions administré de la soupe de carottes.

2 - A partir du moment où le diagnostic a été établi, malgré la déshydratation, et malgré la dénutrition, l'alimentation a été facile, grâce au lait concentré non sucré, sans qu'on ait eu besoin de recourir à des régimes d'exception.

3 - La durée de l'intolérance, un an environ, qui a fait place à une tolérance relative.

Il s'agit donc, d'un syndrome grave lors des premiers mois, mais on peut supposer que, dans les cas d'intolérance moins absolue, les enfants peuvent s'élever au prix de troubles digestifs chroniques ne mettant pas en jeu le pronostic vital, et ceci est prouvé par des observations comme celles de François, où l'intolérance a été prouvée tardivement.

OBSERVATION N° 2

L'enfant Muriel V... nous est adressée le 14.12.63, à l'âge de 32 jours, pour une déshydratation aiguë.

Elle est née à terme, pesait 2kg760 à la naissance. Il s'agit d'un premier enfant. Elle a été nourrie d'abord au Lémiel (1 gramme/40 g d'eau), mais elle le prend mal. Les selles sont molles. Elle est alors passée au Nido 1/2 écrémé à 15 %. La courbe de poids reste déficiente, et le jour qui précède son entrée, elle a perdu 200 g, sans que la mère puisse dire qu'elle ait eu vraiment une diarrhée.

A l'examen : 3 faits sont immédiatement mis en évidence :

- Le 1er : la diarrhée est en fait évidente et importante et on s'aperçoit, sur la table d'examen, que l'enfant a des selles liquides, jaunes, tellement liquides, que la mère les a prises pour des urines.

- Le 2ème : la déshydratation est notable, langue sèche, pli cutané, fontanelle creuse.

- Le 3ème : le poids à 1 mois est 2kg650, soit 100 g au-dessous du poids de naissance.

La cause de cette dyspepsie aiguë n'apparaît pas à première vue, mais deux hypothèses sont mises en avant :

- infection entérale ou parentérale,

- intolérance au saccharose, en tenant compte du fait que, depuis sa naissance, ce bébé a eu du lait sucré, et pratiquement toujours des selles molles.

Celà nous conduit à la conclusion pratique suivante :

- installation d'une perfusion veineuse en raison de la déshydratation, et, simultanément donner per os une dilution de poudre de carottes (Elonac) sans adjonction de sucre.

La dilution d'Elonac non sucrée est poursuivie le lendemain, et, en 36 heures, les selles sont de consistance parfaite.

Dès le 17 décembre, on ajoute au biberon 3 % de sucre, mais surviennent dans la journée 5 selles liquides.

Le 18 décembre, le sucre est supprimé ; quelques heures après, les selles sont fermes ; on commence alors à ajouter à l'Elonac du lait Gloria. Les selles restent normales.

Le 19 et le 20 décembre, le lait Gloria est donné à 30 %.

Le 21 décembre : 2ème tentative de sucrage à 3 %, entraînant 4 selles liquides. Le sucre est alors suspendu.

Les 4 jours suivants, l'enfant reçoit du Gloria dans la dilution d'Elonac, et on obtient, alors, de 1 à 3 selles par jour, de consistance ferme.

Donc, fait fondamental, trois fois l'arrêt du sucre a coïncidé avec l'arrêt de la diarrhée ; deux fois la reprise du sucre à 3 % a donné des selles liquides. L'hypothèse d'intolérance au saccharose faite d'emblée, parait se confirmer d'autant plus, qu'aucune infection parentérale n'a pu être retrouvée, et que la coproculture, faite avec les selles diarrhéïques de l'arrivée, a été négative.

Quelle a été la suite de cette observation ...

Nous l'étudierons successivement :

a - sur le plan clinique

b - sur le plan biologique.

a - Sur le plan clinique :

Du 26 au 29 décembre, l'enfant reçoit, alors, un régime d'Elonac 3 % - Gloria 35 %.

Nous testons la tolérance au fructose, en adjoignant 3 % de fructose au lait. Les selles restent normales.

A partir du 30.12, nous ajoutons 3 % de glucose. Les selles restent inchangées.

A partir du 3 janvier 64, l'Elonac est abandonné au profit de la soupe de carottes. L'enfant reçoit 7 biberons de 110 g par jour, addition-

nés de lait Gloria 35 %. Le glucose est administré dans les biberons sous forme de sérum glucosé hypertonique (5 g de glucose par biberon). Les selles restent belles.

Le 31 janvier : le poids de l'enfant atteint 3650 g, donc exactement 1 kg de plus qu'à l'arrivée, 1 mois 1/2 auparavant.

Au cours de cette période d'hospitalisation, on a refait pour la 3ème fois un essai de saccharose, à l'occasion d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée au saccharose. Ce jour là, le 16.1.64, on avait constaté, que la première selle du matin était parfaite. Une heure après l'absorption de 9 g. de sucre, on note une fusée diarrhéïque liquide, qui se poursuit tout l'après-midi.

Dès le lendemain, les selles sont belles à nouveau. L'enfant a perdu 120 g. L'aspect est bon.

Donc, on note une sensibilité très grande à l'absorption du saccharose.

Le 23.1, on refait un 4ème essai de saccharose, mais avec une dose de 2 grammes. Dans l'heure qui suit, survient une diarrhée liquide qui s'arrête très rapidement, quelques heures après. On a donc l'impression que l'élément clinique est essentiel, comparable à une expérience de laboratoire.

Si comme le 16.1, on ajoute 9 g. de sucre, on a, aussitôt, une débâcle diarrhéïque, et une chute de poids. On comprend comment, dans ces intolérances, les enfants sont si vite déshydratés, et celà explique les états graves dans lesquels ils sont souvent amenés. Si on ne met qu'une petite quantité de sucre 2 g, comme le 23.1, et qu'on arrête aussitôt, on a vite une selle liquide et tout s'arrange en 6 heures.

A partir du 23 janvier, la soupe de carottes est supprimée, et l'enfant reçoit seulement 6 x 120 g avec 45 g de Gloria et 5 % de glucose. Les selles restent très belles.

Au cours de février 1964, les essais suivants sont tentés :

- On administre, à nouveau pendant quelques jours, de la soupe de carottes, pour voir si les selles normales avec lait Gloria + glucose vont se modifier dans leur aspect (et également au point de vue de l'acide lactique, ce sur quoi nous reviendrons plus tard). On constate alors que les

selles restent fermes, mais un peu plus molles, et plus volumineuses.

On étudie alors ce que, dans ce régime de lait Gloria + soupe de carottes, pourra donner l'adjonction de saccharase (50 cg par biberon) : les selles deviennent parfaites, mais nous remarquons que l'enfant a tendance à vomir lorsqu'il a des biberons de saccharase.

Nous nous demandons, si c'est la petite quantité de saccharose contenue dans la soupe de carottes, qui est susceptible de modifier les selles, et dans cette optique, nous ajoutons au biberon 50 cg de saccharose, le 4.2 : les selles restent belles.

Le même essai devait être renouvelé le 21.2 (0,50) ce qui est bien supporté.

Un essai est fait avec un g, cette dose est supportée.

Le lendemain, avec 1g5 de saccharose, nous sommes obligés d'arrêter, car les selles deviennent liquides.

Au cours de ce mois de février (11.2), nous faisons également un essai de maltose (0,50/biberon) : les selles restent normales.

Le 13.2 : un essai de palatinose, avec 0,50 par biberon, ne donne lieu à aucune modification. A la fin de février, l'enfant pèse 4200 g (il a donc pris, au cours de ce mois, 570 g).

Au cours du mois de mars : l'enfant reste à un régime de Gloria + 5 g de glucose pour 130 g. La prise de poids est excellente (à la fin du mois 5kg320 - soit une prise de poids de 1100 g dans le mois).

Au cours de ce mois, nous essayons à nouveau d'introduire du sucre (1 g par biberon, les 9 et 10.3), mais avec saccharase et les selles restent belles. Quand on supprime la saccharase, il y a reprise de la diarrhée.

Le 19 mars, un essai de tapioca est pratiqué, sous forme de tapiocaline. Nous observons, que 1 càc par jour ne modifie pas les selles, ainsi que 3 càc / jour, 6 càc entraînent la réapparition d'une diarrhée. Le tapioca est alors arrêté.

Le 26 mars, on essaie l'ultra fine riz (2 càc/jour). Les selles deviennent moins belles, un érythème fessier apparaît. La tolérance à la

farine est donc médiocre, et on est en droit de penser que, si on donnait de grosses quantités de farine, une diarrhée sérieuse apparaitrait.

La contre-expérience est du reste pratiquée, et l'arrêt de l'ultra fine riz permet d'obtenir, à nouveau, des selles fermes.

Finalement, l'enfant sort le 8 avril, pesant 5kg550 .

Elle va avoir 5 mois. Elle a doublé son poids de naissance. Les prises de poids ont été les suivantes :

- dernière quinzaine de décembre : 500 g
- en janvier : 500 g
- en février : 570 g
- en mars : 100 g, et dans la première semaine d'avril : 330 g.

Donc, vue sur un plan purement clinique, cette observation nous permettait les conclusions suivantes :

1 - L'intolérance au saccharose avait été présumée, dès l'arrivée, chez une enfant, déshydratée par une diarrhée liquide, et ayant eu constamment du lait sucré depuis sa naissance.

2 - La suppression du sucre avait fait disparaître très vite la diarrhée, son adjonction au biberon l'a déclenchée très rapidement, et cette diarrhée semblait d'autant plus durable et entraînait une chute de poids d'autant plus forte, que la dose, donnée en une seule fois, était plus importante.

3 - De très petites doses de sucre (0,50 - 1 g) paraissaient supportées, mais à partir d'1g50, la diarrhée récidivait.

4 - La poudre de carottes et la soupe de carottes étaient bien tolérées, mais les selles semblaient un peu plus abondantes et molles que lorsque l'enfant recevait des biberons de lait non sucrés, additionnés de glucose.

5 - L'adjonction de saccharase au biberon modérément sucré permettait d'obtenir des selles consistantes, mais l'essai de saccharase n'a pas été effectué avec des doses de sucre notable, ce qui enlève de la valeur à cet essai.

6 - Le fructose à 3 % - le maltose à 0,5 % - le palatinose, à la même dose, n'ont pas amené de modification des selles.

7 - Le tapioca n'était supporté qu'à très petites doses (à partir de 6 càc par jour, soit environ 3 %, la diarrhée survenait).

8 - La farine, sous forme d'ultra fine riz, a semblé également assez mal tolérée.

Donc l'enfant présentait, cliniquement une intolérance des plus nettes au saccharose, et sans doute, une intolérance plus mineure au tapioca, et aux farines, autant du moins qu'on puisse l'affirmer sur les doses relativement faibles qu'il a reçues de ces produits.

Indiscutablement, en tout cas, il était facile de l'alimenter avec du lait concentré non sucré, additionné de glucose à 3 %, et dans ces conditions, la croissance pondérale était excellente.

QUE NOUS ONT FOURNI LES EXAMENS BIOLOGIQUES ?

1 - Les coprocultures

ont toutes été négatives, tout au moins au début du séjour (décembre, janvier, février), mais positives au cours des poussées diarrhéiques passagères ultérieures. Sans aucun traitement antibiotique, les selles sont redevenues normales.

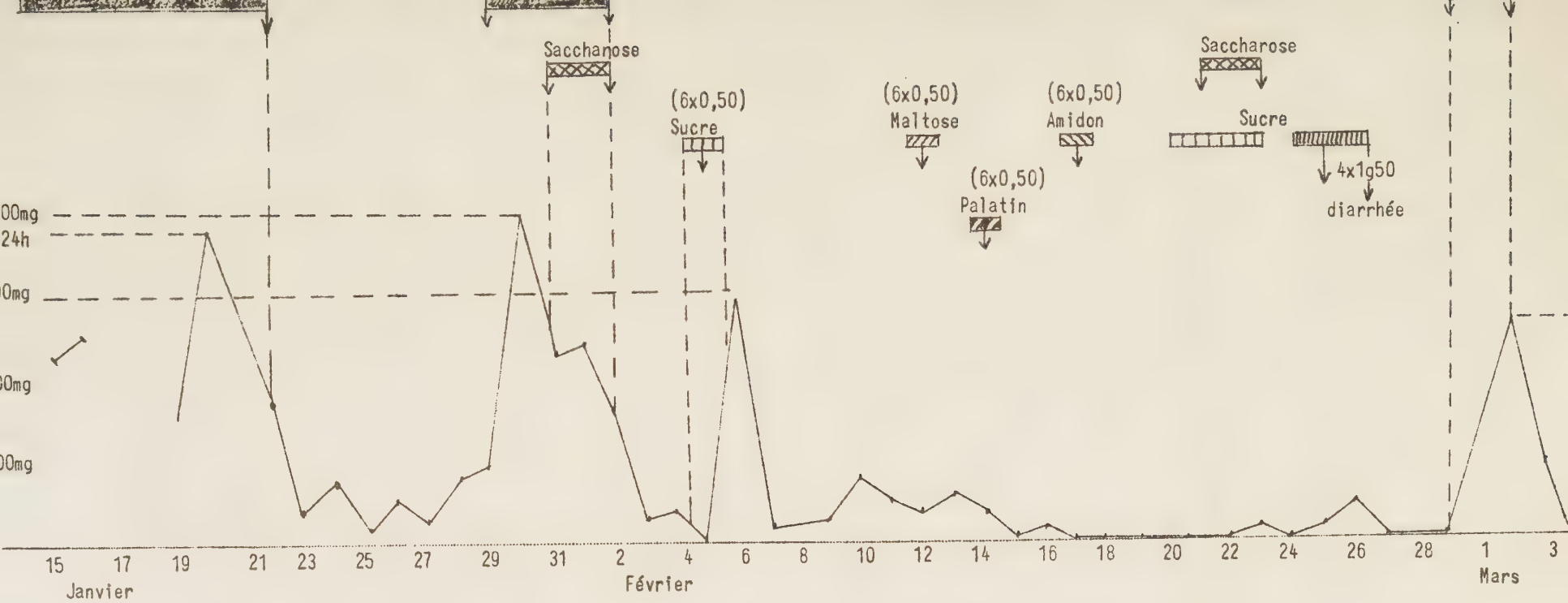
2 - Les dosages d'acide lactique

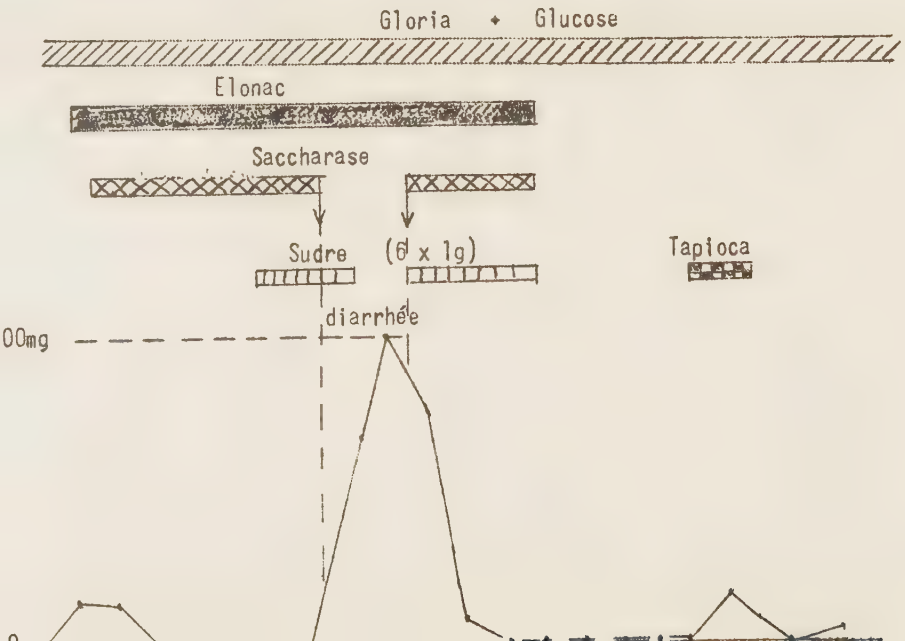
Nous nous sommes spécialement attachés à étudier les variations de l'acide lactique, suivant que le régime comportait de petites doses de saccharose, de la carotte, ou au contraire, était fait exclusivement de lait Gloria et de Glucose.

C'est ainsi que 67 dosages ont été pratiqués du 15 janvier au 24.3.

I - Lorsque l'enfant avait un régime de Gloria 40 % - glucose 3 %, les selles contenaient de 30 à 100 mg d'acide lactique (max. 200 mg/24 h.)

II - Sous l'influence de l'adjonction de saccharose (50 cg x 6), nous observons une montée d'acide lactique à 170 mg. Les selles restent





ACIDE LACTIQUE FECAL

MURIEL V...

fermes, alors que, la veille, avec un régime de Gloria-glucose, l'acide lactique était à 0.

De même les 11-12 mars, l'adjonction de 1 g de sucre par biberon entraîne une élévation de l'acide lactique à 810 mg, et l'apparition d'une diarrhée.

III - Quand l'enfant reçoit de la soupe de carottes, nous observons, constamment, une élévation de l'acide lactique des selles, ainsi :

Le 20.1, après 2 jours de régime de soupe de carottes, les selles sont normales, mais l'acide lactique à 1000 mg.

Il retombe au-dessous de 200 mg, lorsqu'on cesse la carotte. Nouveau clocher d'acide lactique à 1050 mg, le 30.1, après reprise de soupe de carottes. Un clocher à 720 mg est constaté le 1er mars, quand on additionne le biberon d'Elonac à 3 %, à la place de soupe de carottes.

IV - Quel a été le taux d'acide lactique des selles sous l'influence de la saccharase ?

Nous avons constaté les 1 et 2.2, alors qu'on avait additionné la soupe de carottes de saccharase, une baisse de l'acide lactique des selles à 400 mg, puis 70 mg, alors que, nous l'avons dit, deux jours auparavant, avec la seule soupe de carottes, l'acide lactique atteignait 1050 mg.

Quand nous avons ajouté de la saccharase à un régime d'Elonac, nous avons constaté, également, la même baisse d'acide lactique.

Enfin les 9 et 10 mars, au moment où l'enfant reçoit 1 g de sucre par biberon, l'adjonction de saccharase permet d'obtenir des selles, ne contenant pas d'acide lactique, et c'est après suppression de la saccharase, avec maintien du sucre, que nous constatons un clocher d'acide lactique à 800 mg.

V - L'adjonction de maltose et d'amidon soluble n'a nullement modifié le taux d'acide lactique, à ce moment très bas (entre 0 et 100 mg), pas plus d'ailleurs que le palatinose.

EN DEFINITIVE

Nous pouvons souligner les faits suivants :

a - Le premier n'a rien de nouveau : l'acide lactique des selles augmente avec l'adjonction de saccharose.

b - Le 2ème parait plus particulier :

- la soupe de carottes, ou la poudre de carottes augmentent nettement l'acidité lactique, même quand les selles restent de consistance normale.

Tout se passe, comme si il existait une intolérance infra-clinique, démontrée uniquement par l'élévation de l'acide lactique fécal.

On peut dès lors avancer l'hypothèse que, dans certains cas d'intolérances plus accusées, la soupe de carottes ne serait pas supportée.

Une expérience, du reste, serait à tenter - ce serait de donner une soupe de carottes à plus forte concentration.

Il est vraisemblable que cette intolérance infraclinique soit sous la dépendance des faibles quantités de saccharose, du reste, sans doute variables, que contient la carotte.

Enfin, l'adjonction de saccharase permet d'éviter cette montée d'acide lactique dans ces formes infracliniques, et apporte un élément de plus à l'opinion que le déficit enzymatique est à l'origine de la maladie qui nous intéresse.

3 - Les épreuves d'hyperglycémies provoquées

- Nous avons pratiqué une épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose, le 10.1. Une solution à 20 % de glucose a été administrée à raison de 2 g de glucose par kg (soit 6 g de glucose dans 30 ml d'eau). Chiffre de départ = 0,77 - 1/2 heure après : 0,88 - 1 heure après : 0,92 - 1 h 1/2 : 0,88 - 2 h : 0,84. Donc, une augmentation de 15 cg.

- On l'a refait, 2 jours après, avec 3 g/kg glucose en solution à 20 %. Les chiffres obtenus ont été : départ : 0,57 - 1/2 h : 0,77 - 1 h : 0,72 - 1 h 1/2 : 0,72. Donc montée faible de la glycémie.

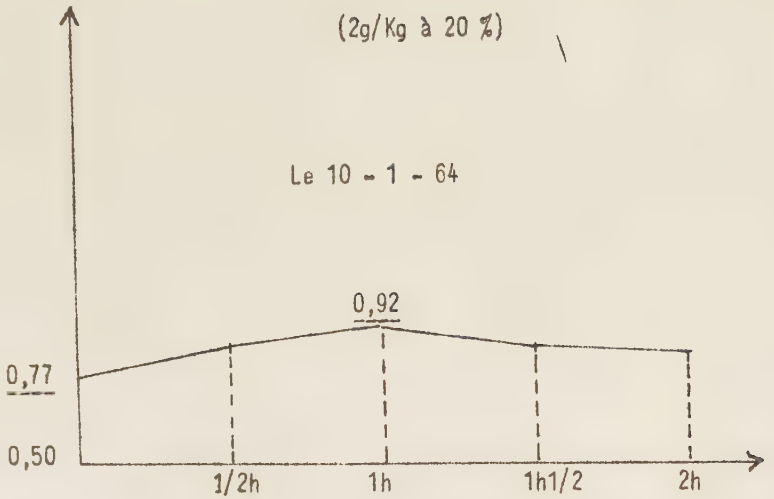
- Une épreuve d'hyperglycémie au saccharose a été pratiquée le 16.1.

MURIEL V...

HYPERGLYCEMIES AU GLUCOSE

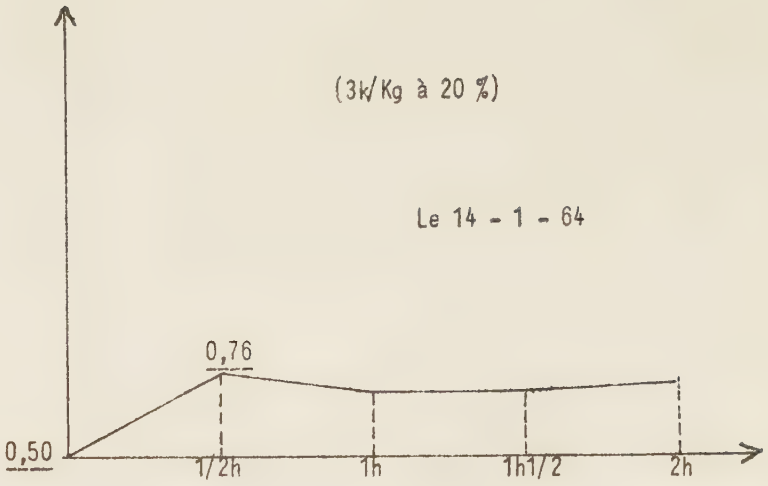
(2g/Kg à 20 %)

Le 10 - 1 - 64



(3k/Kg à 20 %)

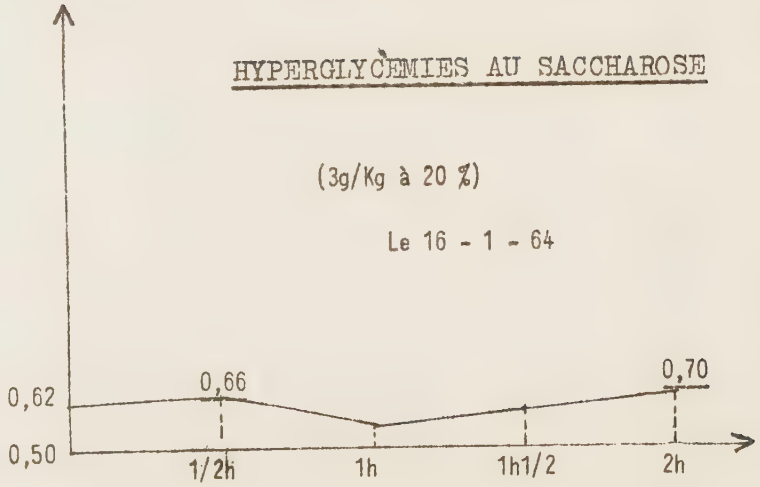
Le 14 - 1 - 64



HYPERGLYCEMIES AU SACCHAROSE

(3g/Kg à 20 %)

Le 16 - 1 - 64



Départ : 0,62 - 1/2 h : 0,66 - 1 h : 0,58 - 1 h 1/2 : 0,62 - 2 h : 0,70. Donc, courbe absolument plate.

Nous n'osons cependant pas en tirer de conséquence pratique en raison de la faible hyperglycémie, après absorption de glucose.

Voici quelle a été, depuis sa sortie du service, l'évolution de cette enfant. Elle a continué un régime de lait Gloria à 45 %, additionné de sérum glucosé à 3 %.

Elle pesait 5550 g à sa sortie (5 mois)
6660 g à 6 mois
7300 à 6 mois 1/2
8150 g à 7 mois 1/2.

La purée de pomme de terre a été administrée à partir de cet âge. Elle a été bien supportée ainsi que jambon, foie de veau, poisson et jaunes d'oeufs.

L'enfant a été revue à l'âge de 9 mois, pesant 9100 g - 4 dents - se tient assise - aucun accident digestif.

EN RESUME

Intolérance au saccharose, dépistée à l'âge d'un mois à propos d'une diarrhée avec déshydratation.

Amélioration rapide par un régime de carotte additionné de Gloria, puis de glucose.

Tous les essais de saccharose sont mal supportés et déclenchent aussitôt de la diarrhée, sauf si les doses de sucre sont minimes de l'ordre de 0,50, au maximum 1 g / biberon.

La croissance est excellente avec lait concentré non sucré + glucose. L'augmentation d'acidité lactique des selles sans diarrhée, quand l'enfant reçoit de la carotte, permet de définir un état d'intolérance infraclinique. La courbe d'hyperglycémie au saccharose est rigoureusement plate, et l'élévation de la glycémie est faible avec le glucose. L'enfant est suivi jusqu'à 9 mois où son état général, digestif et psycho-moteur est excellent avec un régime varié, d'où seul le sucre est éliminé.

OBSERVATION N° 3

Jean-Noël D... est le frère de notre 1er malade.

Il est né à terme le 23 décembre 1964.

Il nous est arrivé pour diarrhée, le 7 janvier 1965, à l'âge de 15 jours. Il n'a pas été nourri au sein mais a reçu du Nido 1/2 écrémé (à la dose de 6 biberons de 95 cc à 15 %, avec adjonction à chaque biberon d'un gramme de sucre).

Dès l'apparition des selles qui ont suivi le méconium, on a constaté qu'elles étaient liquides.

Comme il vomissait, on avait adjoint du Néstargel qui avait amélioré les vomissements.

La mère le sort de la clinique à 8 jours. Il a alors de la diarrhée et on ajoute 1,5 % d'Elonac à son biberon. La diarrhée persiste et s'accompagne d'un gros érythème fessier.

A son entrée dans le service : Poids 3480 g (3720 à la naissance)

L'érythème fessier est spécialement important, s'accompagnant de véritables ulcérations. On essaie pendant quelques heures de continuer le Nido, et devant le caractère liquide de la diarrhée et la crainte d'une déshydratation, en raison, d'autre part, des antécédents familiaux, on le met au bout de quelques heures à l'Elonac non sucré.

Dès le lendemain matin, les selles sont fermes, leur pH qui était à 4, la veille, est à 6, et en une nuit, on constate une amélioration déjà nette de l'érythème fessier.

Les selles restent belles les jours suivants et ne se modifient pas par adjonction de lait Gloria.

Il s'agit donc, suivant toute vraisemblance, comme chez son frère d'une intolérance au saccharose.

L'observation est trop récente, donc peu d'examens complémentaires ont pu encore être pratiqués. Nous savons seulement, que dans les premières

selles le pH était à 4, le taux d'acide lactique était 7mg5 par g de selles fraîches.

Si nous faisons état de cette observation, encore incomplète, c'est en raison du caractère familial d'une telle observation, qui rejoint aussi celles de Prader et Auricchio.

OBSERVATION N° 4

Notre dernière observation, encore récente, donc incomplète, concerne l'enfant V... Eric, frère de l'obs. n° 2.

Il nous est envoyé, le 12 janvier 1965, avec le diagnostic probable d'intolérance au saccharose.

Il est né à terme le 5 septembre 1964, pesant 3530. Au sein pendant 3 mois, la croissance est parfaite : 5 kg 900 à 3 mois. Ensuite, allaitement mixte avec 3 biberons de Gloria à 5 % et 5 % de sucre : selles molles non liquides.

Le sucre est supprimé et remplacé par dextrine-maltose à 5 %. Les selles sont améliorées, mais restent molles.

Le sucre est repris à 5 % - des selles liquides apparaissent, mais sans érythème fessier.

Le sucre est continué un jour de plus, ce qui entraîne 6 selles liquides dans la journée. Suppression du sucre : les selles deviennent fermes.

Donc, 2ème cas familial, chez un enfant de sexe différent du premier.

Les examens complémentaires sont en cours.

Au terme de ces 4 observations d'intolérance au saccharose, nous pouvons donc présenter les réflexions suivantes, qui, du reste, marchent de pair avec les conclusions des divers auteurs.

1 - Dans tous les cas, le syndrome clinique est caractéristique, c'est lui qui permet le diagnostic. La diarrhée dépend étroitement, et uniquement de la présence de sucre dans l'alimentation. Elle disparaît, souvent, en quelques heures avec la suppression du sucre, et réapparaît, aussi rapidement, avec sa réintroduction.

2 - C'est une diarrhée acide, et le moyen pratique de contrôler ce caractère est la recherche au lit du malade du pH des selles. (Aux environs de 5, en période diarrhéïque, qui s'élève rapidement à 6 ou 7 lorsque les selles redeviennent normales).

Le dosage de l'acide lactique permet de donner des chiffres plus précis, en opérant, soit sur des selles de 48 heures (acidité totale), soit en dosant l'acide lactique en mg/g de selles.

3 - L'intolérance nous semble variable dans son intensité et sa durée :

a - Dans son intensité

Dans certains cas (obs. n° 2) de petites doses de sucre (de l'ordre de 0,5 ou même 1 g par biberon) peuvent être supportées.

b - Dans sa durée

Dans le cas que nous avons pu observer longuement, il nous a semblé que, entre 1 an et 18 mois, la tolérance augmentait, et que l'enfant pouvait supporter de petites doses de sucre.

4 - La soupe de carottes a toujours été supportée, bien qu'elle contienne une petite quantité de saccharose ; mais, bien que les selles soient consistantes et la croissance régulière, nous avons noté une acidité excessive des selles, qui permet, peut-être, d'envisager une intolérance infra-clinique. Il est permis, dès lors, de supposer que, dans des cas très accentués, la soupe de carottes ne serait pas supportée.

Au demeurant, dans nos cas, le diagnostic nous a paru facile, pour peu qu'on ait la notion de ce syndrome ; le traitement aisé, en utilisant le lait non sucré, additionné de glucose.

D - ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons relevé les diverses observations d'intolérance au saccharose, prouvée de la littérature, publiées depuis 1960, notre dessein, étant de mettre en relief, à la lumière de ces études, essentiellement :

- dans quelles conditions, pratiquement, le diagnostic d'intolérance au saccharose doit-il être évoqué.

- quelle importance faut il donner aux divers examens paracliniques.

- s'agit-il, vraiment, d'une affection à caractère familial.

- quelles sont les intolérances associées les plus courantes.

- quelle est l'évolution spontanée de la maladie.

- enfin, comment, pratiquement, a-t-on pu résoudre, à long terme, le problème de l'alimentation, nécessaire à un développement correct.

H.A. WEIJERS - J.H. VAN de KAMER - W.K. DICKE et J. IJSSELING, ont eu le mérite, en janvier 1961, de rapporter les trois premières observations connues d'intolérance au saccharose. Ils décrivent, d'emblée, les signes cliniques et biologiques essentiels.

oOo

I - OBSERVATION N° 1

Enfant, pesant 3 kg,500 à la naissance, sevrée à l'âge d'une semaine, présentant, à l'âge de 5 mois, une diarrhée aiguë, devenant chronique, et entraînant une hypertrophie avec ballonnement abdominal.

Elle est hospitalisée, seulement, à l'âge de 14 mois pour ce syndrome.

1° - Cliniquement :

- Il existait - une intolérance majeure au saccharose,
- une intolérance à l'amidon,

améliorée par l'adjonction de maltose, non influencée par l'amylase.

2° - Au point de vue biologique :

- courbe d'hyperglycémie, plate après administration de :
  - saccharose
  - maltose
  - amidon.

- normalisation de la courbe d'hyperglycémie au maltose et à l'amidon après adjonction de maltase, et après une évolution de 8 mois.

Les tests de tolérance au glucose, glucose + fructose, et lactose, ainsi que saccharose + invertase sont normaux.

Les examens de selles :

- Le pH s'abaissera jusqu'à 4,5, lors d'administration de saccharose ou d'amidon, avec augmentation du taux des acides gras (90 % d'acide acétique et lactique) à 7 g/48 heures.

- L'étude des sucres dans les selles n'a pas été effectuée.

L'examen bactériologique montre une augmentation des streptocoques et du bacillus bifidus - une diminution des bactéries aérobies protéolytiques, des entérobactéries, et des clostridies réduisant les sulfites.

L'activité amylase du liquide duodénal était normal.

- Pas de signes évocateurs dans la famille (enfant unique)

Donc au total :

- intolérance clinique et biologique (au saccharose
  (à l'amidon
- intolérance biologique transitoire au maltose.

OBSERVATION N° 2 (WEIJERS et Coll.)

Enfant prématuré, pesant à la naissance 2 kg,300, et sevré à l'âge de 7 mois, présente alors, aussitôt, une diarrhée.

Hospitalisé, seulement, à deux ans pour : - hypotrophie
- diarrhée chronique
- ballonnement abdominal.

- Cliniquement : - intolérance majeure au saccharose
  - Pas d'intolérance à l'amidon et au maltose.

- Au point de vue biologique :

  - courbe d'hyperglycémie, plate, après charge en saccharose
    , normale, après charge (en saccharose + inver-
    (tase,
    (en glucose + fructose
    (en amidon
    (en maltose

- Examens des selles :

  abaissement net du pH,

  augmentation du taux des acides gras.

  activité amylasique du liquide duodénal normale.

Au point de vue familial

- parents sains

- 1er enfant décédé à 15 mois de méningite.

Il existe donc une intolérance majeure isolée au saccharose.

OBSERVATION N° 3 (Weijers et Coll.) (Janvier 1961)

- enfant né à terme, pesant à la naissance 4 kg,300, laissé seulement quelques jours au sein. La diarrhée apparaît dès la première semaine.

- hospitalisé, à 1 an, pour - diarrhée chronique
  - hypotrophie
  - ballonnement abdominal.

Mêmes résultats biologiques que le précédent.

Il s'agit d'une intolérance isolée au saccharose, et les auteurs concluent, alors, à un déficit en invertase.

Au point de vue familial :

- parents sains,
- mais 1 soeur intolérante au saccharose (et ne l'utilisant pas en (général)
- deux autres normaux.

La même année que Weijers, les auteurs suisses : S. AURICCHIO, A. PRADER, G. MURSETT et G. WITT présentaient 5 cas, appartenant à 3 familles.

OBSERVATION N° 4.

1re famille GR...

- 1 - C... Rico

Apparition d'une diarrhée chronique, survenue chez cet enfant de sexe masculin, aussitôt après le sevrage à 2 mois et demi. Cette diarrhée persistera jusqu'à l'âge de 2 ans, mais l'état général s'améliorera progressivement. A partir de cet âge, surviennent quelques rares crises ne perturbant pas la croissance. Il ne sera hospitalisé qu'à l'âge de 3 ans.

A cet âge, il présente alors, cliniquement, une intolérance majeure au saccharose et au palatinose ; amidon, et maltose sont bien tolérés.

Les examens biologiques :

- les épreuves de charge au saccharose, et au palatinose donnent des courbes plates.

- la courbe, après l'amidon, sera très peu élevée (0,3 %).

- les épreuves au lactose -, fructose + glucose -, maltose seront normales.

L'analyse des selles montrent, lors des épreuves de charge en saccharose et palatinose, une augmentation du taux des acides gras (surtout acide lactique), un abaissement du pH, et une élimination fécale du saccharose et du palatinose ainsi que du glucose.

Il s'agit, donc, d'une intolérance clinique et biologique au saccharose et palatinose, d'une intolérance biologique à l'amidon.

Après l'âge de 4 ans, il existera, encore, une intolérance clinique au saccharose et à l'isomaltose.

OBSERVATION N° 5.

2e cas familial = C... Arlette

Hospitalisation à 7 mois d'une soeur cadette du cas précédent, sevrée à 4 mois ; aussi sont apparus diarrhée chronique, hypotrophie importante, vomissements, et distension abdominale.

- Cliniquement

  - intolérance au saccharose, dextrine - maltose, et amidon.

  - pas d'intolérance au maltose.

A 19 mois : - disparition de l'intolérance à l'amidon.
- persistance de l'intolérance au saccharose :
- intolérance nette à l'isomaltose.

- Examens biologiques

- courbe d'hyperglycémie, plate avec le saccharose,
, assez plate avec l'amidon
, normale avec glucose, glucose + fructose
lactose.

Le pH des selles est abaissé - l'acide lactique fécal, augmenté après ingestion de saccharose -, amidon -, dextrine - maltose, et isomaltose.

Il est noté, d'autre part, que l'absorption de saccharose est suivie de l'excrétion fécale de ce sucre, à la différence de l'amidon, qui ne donne lieu à aucune évacuation de glucide.

Les vomissements, présentés par l'enfant, ont pu être rapportés à une discrète hernie hiatale.

Donc en résumé : intolérance (clinique au saccharose, amidon, dextri-
(biologique
ne - maltose et isomaltose).

Cette famille a été étudiée au point de vue héréditaire du côté paternel, jusqu'à la 5e génération = 7 cas de diarrhée chronique de la première enfance ont été relevés. Le père de 32 ans, et un cousin de 12 ans, ne présentaient aucune altération des tests d'intolérance (saccharose et palatinose).

OBSERVATION N° 6.

3e cas (d'Auriechio et coll.)

M... Carlo.

Enfant, masculin, hospitalisé à l'âge de 4 ans.

La croissance a été normale, mais après le sevrage, à l'âge de quelques semaines, la diarrhée apparait avec vomissements. Léger retard pondéral.

Le dextrine-maltose n'avait pas été tolérée.

A 4 ans, le saccharose semble bien toléré, ainsi qu'amidon et maltose, mais le palatinose est fort mal toléré.

- Au point de vue biologique :

- les épreuves de charge au saccharose donnent une courbe plate, ainsi qu'au palatinose, normale au maltose.

Mais à l'examen de selles : seul le palatinose abaisse le pH, et provoque l'élimination fécale d'acide lactique en abondance, ainsi que du palatinose et du glucose.

Donc : - intolérance clinique au palatinose
- intolérance biologique au saccharose et palatinose.

Auparavant, existait une intolérance clinique au dextrine-maltose probable.

OBSERVATION N° 7 (Auricchio et Coll.)

M... Claude.

Enfant de sexe masculin, présentant, aussitôt après le sevrage à l'âge de deux mois, une diarrhée chronique avec hypertrophie et vomissements.

Hospitalisé à l'âge de 10 mois - On constate, alors, une intolérance clinique au saccharose, et au dextrine-maltose, le maltose étant bien toléré.

- Au point de vue biologique

- les épreuves d'hyperglycémie n'ont pu être effectuées.
- l'examen des selles mettaient en évidence l'abaissement du pH, l'augmentation de l'acide lactique, et la présence de saccharose et de glucose après dose de charge au saccharose seulement.

Donc, chez cet enfant de 10 mois : intolérance au saccharose clinique et biologique.

A 19 mois : persistance de l'intolérance au saccharose.

L'étude de l'absorption de l'isomaltose a montré qu'il était fort mal toléré.

Cet enfant est le frère de Carlo (3e obs.). 5 cas de diarrhée chronique ont été décelés dans les antécédents familiaux paternels (1 femme et 4 hommes). Parmi ces cas, seul le père, âgé de 32 ans, et un cousin de 12 ans ont pu être étudiés.

- le père présente une tolérance normale du saccharose, mais une intolérance clinique nette au palatinose, malgré une courbe d'hyperglycémie normale avec ce sucre.

- le cousin n'est pas intolérant au sucre, et l'étude de la tolérance au palatinose n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION N° 8.

M... A.

Enfant du sexe masculin, mis dès la naissance à l'allaitement mixte. Une diarrhée, entraînant une hypotrophie grave, apparaît rapidement. Ainsi, à un mois, l'enfant pèse seulement 3 kg,600, alors que son poids de naissance était de 4 kg,500.

A noter, en outre, la notion d'intolérance au dextrine-maltose et amidon dans les premiers mois.

L'enfant est hospitalisé à 24 mois ; il présente alors une intolérance clinique nette au saccharose et au palatinose.

Au point de vue biologique :

- les courbes d'hyperglycémie provoquée sont plates après charge en saccharose et palatinose - nettement aplaties avec amidon et dextrine-maltose.

- L'analyse des selles a mis en évidence l'abaissement du pH, et l'élévation du taux de l'acide lactique après charge au saccharose et au palatinose - et élimination fécale de ces sucres respectifs.

- l'activité amylasique du liquide duodénal était, par ailleurs, normale.

L'étude familiale n'a pu être pratiquée.

Donc, en résumé : - intolérance clinique et biologique au saccharose et au palatinose

- intolérance biologique à l'amidon et dextrine-maltose.

A 2 ans 1/2, sont encore mal tolérées les charges en saccharose et isomaltose.

OBSERVATION N° 9

En 1961, également S. NORDIO, G. La Médica et L. Vignolo présentent un nouveau cas :

Enfant de sexe masculin, présentant dès le ler jour de la vie des selles diarrhéïques, ayant reçu de l'eau sucrée.

La diarrhée persiste, avec un régime à base de lait de vache sucré, puis de farine.

Hospitalisé à l'âge de 2 ans, il présente, alors, une intolérance nette au sucre, à la farine de blé ; par contre, maltose et farine de riz sont bien tolérés.

- Au point de vue biologique :

- les épreuves d'hyperglycémie provoquée montrent une courbe plate après ingestion de saccharose, mais qui se normalise avec l'adjonction de levure de bière (6 g/kg) ; courbe plate également avec dextrines et amidon.

L'ingestion du saccharose provoque, en outre, l'acidification des selles.

L'ingestion de l'amidon ou de dextrines n'abaisse pas, par contre, le pH des selles, mais, fait suite, alors, une élimination fécale importante de ces sucres.

Il n'existe pas de stéatorrhée. Le test au xylose est toutefois nettement perturbé lors des périodes diarrhéïques (élimination de 4,2 %), se normalisant avec l'aspect des selles.

L'étude de la digestion de l'amidon par le suc duodénal, par la méthode chromatographique, met en évidence une apparition normale des dextrines, mais peu d'élaboration de maltose.

Il n'existe aucun antécédent évocateur familial.

Donc en résumé : intolérance au saccharose-dextrines et amidon (Clinique et biologique).

Les auteurs concluent à un déficit en invertase, sans doute associé à un déficit en amylase pancréatique.

OBSERVATION N° 10

En Janvier 1962, J. CHAPTAL, R. JEAN, Mme DOSSA et P. MEYLAN présentaient à la Société Française de Pédiatrie, dans le cadre d'une revue des "diarrhées chroniques, ni infectieuses, ni parasitaires du nourrisson, " une nouvelle observation d'intolérance au saccharose.

M... Michèle est hospitalisée à l'âge de 10 mois pour diarrhée chronique, hypotrophie et ostéoporose importante.

Le syndrome s'est installé dès le 15e jour date du sevrage, et n'a pas été influencé par les divers régimes proposés : Gallia - Alété - Végélact - farines - légumes.

En 5 mois, 4 épisodes de déshydratation aiguë obligent à perfuser.

Le test à la sueur - les tests d'absorption (acide oléique et xylose) sont normaux.

La radio ne met en évidence que des signes de Colite.

Un essai d'alimentation, à base d'huile d'olive, et confiture se solde par une diarrhée intense muco-sanglante.

Un examen de selles, outre la négativité sur le plan bactéries et parasites, montre une acidité titrable fécale importante avec net abaissement du pH.

On remarque, alors, que le saccharose a été le seul élément commun à tous les régimes proposés.

Au cours de la période de réalimentation, les courbes d'hyperglycémie ont toujours été plates avec le glucose.

Le saccharose a été supprimé de l'alimentation ; les selles se normalisent en 24 heures - le sucrage est effectué à l'aide de glucose. Il semble, alors, que les divers épisodes diarrhéîques notés aient été en rapport avec l'administration de farines, ou de certains légumes (carottes).

Après trois mois de ce régime, de nouvelles explorations ont pu être pratiquées :

- l'hyperglycémie avec glucose s'avère, cette fois, normale, ainsi qu'avec le lactose.

- mais, persistance de la courbe plate avec le saccharose, entraînant d'autre part, une diarrhée avec cassure de la courbe pondérale.

Donc, au total : intolérance au saccharose et à l'amidon.

Un jeune frère est né depuis :

- il a présenté, lors du sevrage, à l'âge de 15 jours, un syndrome comparable. Les alternances de régime sucré - régime sans saccharose ont permis le diagnostic. L'association d'autres intolérances n'a pas été recherchées chez cet enfant.

OBSERVATION N° 11

Cette même année 1962, P. Grenet et H. Lestradet présentaient un autre cas dans le cadre de la thèse de J.C. Vopel.

L'enfant de sexe féminin, pesant 3 kg,750 à la naissance, est aussitôt alimentée à l'aide de saccharose.

Dès l'âge de 3 semaines, survient une diarrhée aiguë, entraînant un état de déshydratation. Seuls le lait de femme et le babeurre entraînent une reprise de poids.

Plusieurs hospitalisations se succèdent, du fait de la persistance de la diarrhée, et de ses répercussions sur l'état général ; ainsi à l'âge de 10 mois, elle ne pèse que 4 kg,300. L'importance du ballonnement abdominal et la découverte d'ondes péristaltiques font évoquer le diagnostic d'occlusion du grêle.

Le diagnostic est fait à l'âge de 11 mois ; il n'existe pas d'intolérance au maltose ni à l'amidon. Mais, après suppression du saccharose du régime, persistent encore des poussées diarrhéïques, avec fièvre, qu'on n'explique pas.

L'évolution sera bonne, d'abord en supprimant le sucre, puis en adjoignant de l'invertase.

- L'étude biologique a montré :

L'administration de dose de charge de saccharose ne donnent lieu à aucune élévation glycémique - après amidon, les courbes sont assez plates.

Il en est différemment avec maltose -, glucose -, glucose + fructose lactose -, saccharose + invertase.

A noter, toutefois, la difficulté de la réponse glycémique après ingestion de glucose en période diarrhéïque.

L'examen des selles montre, après ingestion de saccharose :

- un abaissement du pH
- une augmentation de l'acide lactique (2 g/24 h)
- une élimination fécale de saccharose inconstante.
- la saccharosurie, nulle après une dose de charge de 2 g/kg, devient positive en la doublant.

Il existe donc une intolérance au saccharose pratiquement isolée.

L'étude de 24 ascendants ou collatéraux n'a mis en évidence aucun antécédent évocateur de cette affection.

OBSERVATION N° 12

En juin 1962, L.C. VAISMAN présentait dans sa thèse une observation élaborée par Ch. BACH, H. THIRIEZ, Ph. SCHOEFFER et P. CAYROCHE, et présentée à la Société Française de Pédiatrie, le 19 juin 1962.

Benoit O... reçoit, dès les premiers jours, une alimentation artificielle, et présente, d'emblée, des selles abondantes avec poussées diarrhéïques, et ballonnement abdominal.

Divers changements de régime échouent - le poids, toutefois, augmente.

L'enfant est hospitalisé à l'âge de 3 mois 1/2.

Il présente une intolérance clinique moyenne au saccharose, et une tolérance limitée au maltose 5 %, et aux farines, lors de l'administration de doses de charge (15 g/24 h).

Au point de vue biologique : pas d'hyperglycémie avec le saccharose (4 g/kg, normalisation par invertase. La courbe, après maltose ainsi que dextrine-maltose, est normale.

Dans les selles, on note :

- lors de l'administration de saccharose, l'abaissement du pH, et l'augmentation de l'acide lactique, ainsi, qu'après administration de doses de charges de farines, avec selles diarrhéiques (5 g/jour).

L'administration de saccharose est également suivie d'élimination fécale inconstante de saccharose (3 fois sur 16). On ne note pas par ailleurs de saccharosurie.

Le test au xylose est subnormal.

EN RESUME

Intolérance majeure au saccharose et à l'amidon.

Les auteurs ont conclu à un déficit en invertase associé à un déficit en isomaltase ou en amylase.

Il est à noter, que de fréquents épisodes diarrhéïques sont survenus chez le père, et plusieurs membres de cette lignée, mais que les 3 frères n'ont jamais présenté de diarrhée - Un test de charge au saccharose s'est révélé normal chez chacun d'eux.

OBSERVATION N° 13.

En juin 1962, nous relevons deux cas dans la thèse de M. CLEMENT.

Un premier cas, observé dans le service du Professeur M. LAMY :

Dominique M... présente, dès les premiers jours de la vie, une diarrhée chronique. Son alimentation est alors constituée de lait maternel, additionné d'infusions sucrées.

Cette diarrhée persiste, malgré divers essais diététiques, y compris la suppression du lait.

A 2 mois 1/2, l'enfant est hospitalisé pour hypotrophie (3 300 g), diarrhée et météorisme abdominal - état obligeant aux perfusions.

L'administration de lait maternel normalise le transit, qui se perturbe à nouveau, aussitôt la reprise d'une alimentation à base de lait sucré.

Au point de vue biologique, il est noté :

- un abaissement du pH fécal, avec élimination fécale importante de saccharose, glucose et fructose, lors de l'ingestion de saccharose.

Une saccharosurie est décelée :

L'ingestion de saccharose provoque également l'apparition rapide de Bacillus Bifidus.

Au cours des périodes diarrhéïques, sont notées des perturbations de l'absorption intestinale (absorption du glucose - test au lipidol), disparaissant quelques jours après la suppression du saccharose de l'alimentation.

L'examen radiologique n'avait mis en évidence qu'une floculation barytée à la partie terminale du grêle.

Il est à noter, enfin, que les parents étaient consanguins.

Donc en conclusion : intolérance au saccharose (mais la recherche d'intolérances associées n'a pas été effectuée).

OBSERVATION N° 14

L'autre observation a été présentée à la Société Française de Pédiatrie, en juin 1962 par J. REY, J. FREZAL - J. JOS - P. BAUCHE et M. LAMY.

Bertrand L... présente, à l'âge de 7 jours, une diarrhée, survenue lors de l'introduction de lait sucré dans le régime.

Une amélioration transitoire de l'état digestif est constatée, à la suite du remplacement du lait par du labeurre, mais la diarrhée reprend, et persistera les mois suivants malgré divers essais diététiques.

A l'âge de 7 mois, l'enfant est hospitalisé.

Le diagnostic est porté à l'âge d'un an.

Il est noté une intolérance nette au saccharose et aux dextrines. L'ingestion de maltose altéré les selles en 4 à 6 jours.

La courbe d'hyperglycémie est strictement plate après ingestion de saccharose. Elle est corrigée par l'adjonction d'invertase. La courbe au maltose est également aplatie (0,13 g ‰

L'analyse des selles montre, que l'ingestion de saccharose à dose de charge est suivie de l'abaissement du pH fécal, mais l'ingestion de 20 g/24 h. ne modifie pratiquement pas le pH.

L'acide lactique fécal est nettement augmenté par l'administration de saccharose, beaucoup plus légèrement par l'ingestion de maltose.

Il n'existe d'autre part, pas d'élimination fécale de saccharose, mais du glucose et du fructose.

A noter une flore fécale acidophile (B. Bifidus).

En période diarrhéïque, sont mis en évidence des troubles de l'absorption intestinale :

- stéatorrhée (4 à 6 g/j), avec abaissement du coefficient d'absorption des graisses.

- perturbation des tests au xylose et au lipiodol.

Une biopsie intestinale a été pratiquée. Elle montre des villosités courtes, mais avec épithélium normal, et glandes de Lieberkuhn normales.

Il n'existe pas de notion familiale typiquement évocatrice.

Donc, en résumé : intolérance majeure au saccharose et dextrine-maltose, intolérance assez nette au maltose (Stade I).

OBSERVATION N° 15.

Une communication de J. PENA étudie un cas d'intolérance au saccharose (1962).

- début, à l'âge de 6 semaines, d'un état diarrhéïque chronique, contemporain du sevrage chez un enfant du sexe masculin. Il s'agissait, cliniquement, d'une intolérance pure au saccharose.

Les épreuves de charge en sucre ont mis en évidence : l'absence d'hyperglycémie après ingestion de saccharose, normale avec glucose + fructose, ainsi que maltose et amidon.

Le pH fécal s'abaissait à 4,5 après ingestion de saccharose.

Aucun caractère familial n'a été retrouvé.

Revu à l'âge de 8 mois, l'intolérance majeure clinique au saccharose persistait.

OBSERVATION N° 16

P.E. JENSEN (1962) présente le cas d'un enfant du sexe masculin, ayant présenté depuis l'âge de 6 semaines, date du sevrage, une diarrhée chronique.

Le diagnostic d'intolérance au saccharose est porté à l'âge de 3 mois.

La courbe d'hyperglycémie au saccharose est plate. Elle est normale après ingestion de lactose, glucose + fructose, saccharose + invertase, et maltose.

Lors de charge en saccharose, il existe une élimination fécale de ce sucre et de glucose, ainsi qu'une saccharosurie nettement supérieure à celle des témoins, et se normalisant par adjonction d'invertase au saccharose.

Il semble donc, qu'il s'agisse d'un cas d'intolérance isolée au saccharose.

A noter les antécédents de diarrhée chronique chez la mère de l'enfant et les deux frères.

OBSERVATION N° 17

J.Z. YONIS, M. KARP et R. GARTY (1962)

Une diarrhée, devenant chronique, débute chez cette enfant de sexe féminin, lors du sevrage à l'âge de trois semaines.

A 5 mois, le diagnostic d'intolérance au saccharose est établi devant l'amélioration rapide des selles, et de l'état général, par la simple suppression de ce sucre.

Au point de vue biologique :on n'observe pas d'élévation de la glycémie après ingestion de saccharose. Cette épreuve entraîne d'autre part une réapparition nette de la diarrhée avec abaissement du pH fécal à 4,5.

Un frère serait décédé dans des conditions pathologiques analogues.

Donc : intolérance probablement isolée au saccharose.

OBSERVATION N° 18

En Mars 1963, J.C. GOROUBEN, J. BEDU et Coll. J. WEILL et M. KAPLAN rapportaient cinq nouvelles observations.

1re observation observée dans le service du Dr Kaplan.

M... Danièle est nourrie au sein jusqu'à 4 mois 1/2 ; 1 mois après, apparaît une diarrhée fébrile, dont le passage à la chronicité fait hospitaliser.

Divers régimes proposés sont mal tolorés, on note, toutefois, qu'à deux reprises un régime, comportant viande, jaune d'oeuf, huile d'olive et beurre amène une régression des troubles digestifs. A 11 mois, l'enfant ne pèse que 7 kg,300.

Une nouvelle hospitalisation, à l'âge de 15 mois, permet de poser le diagnostic d'intolérance au saccharose.

- Cliniquement, le maltose est bien toléré ;
  - l'amidon est mal toléré (sauf les farines de riz) y compris après l'adjonction d'amylase,
  - le palatinose est très mal supporté.

- Les divers examens biologiques montrent :
  - une courbe d'hyperglycémie
    - plate avec le saccharose, le palatinose
    - aplatie avec maltose (0,30 g), dextrines (0,15 g).
    - normale avec glucose, fructose, lactose, saccharose + invertase.

L'analyse des selles :

- Après charge en saccharose, on observe :
  - un abaissement du pH
  - une augmentation du taux d'acide lactique
  - une excrétion importante de saccharose, glucose et fructose.

- Après charge en palatinose :

  - suit une diarrhée acide, importante, riche en acide lactique.

- Après charge en amidon (le tapioca donnera les signes les plus nets

  - un abaissement du pH,
  - une augmentation modérée de l'acide lactique,
  - au microscope, la présence, en abondance, de grains d'amidon, et d'amas de dextrines.

Une saccharosurie est notée lors de l'épreuve de charge en saccharose.

A noter d'autre part, que test à la gliadine et test à la sueur sont normaux, que le test du xylose est perturbé lors des épisodes diarrhéïques, qu'il n'existe pas de stéatorrhée anormale.

Au cours des mois suivants, on observera une amélioration de la tolérance aux farines, le tapioca, restant le plus longtemps mal supporté (3 mois).

Donc, cette enfant a présenté une intolérance au palatinose, au saccharose, une intolérance temporaire (18 mois) à l'amidon, une intolérance strictement biologique au maltose et aux dextrines (Stade II).

OBSERVATION N° 19

2e observation du service du Dr Kaplan.

M... Solange est hospitalisée, à l'âge de 3 mois 1/2, pour diarrhée abondante avec vomissements - poussées fébriles, et hypotrophie (3 kg,800 pour PN 2550 g).

Elle a été allaitée par sa mère jusqu'à l'âge de 3 mois. L'état digestif est nettement amélioré par un régime de carottes et Babeurre, mais tout essai de reprise d'un régime normal est suivi aussitôt d'une rechute.

La croissance s'avèrera difficile. L'enfant fait de nombreuses poussées diarrhéïques.

Le diagnostic ne pourra être établi qu'à l'âge de 6 ans 1/2, lors de la découverte de l'intolérance au saccharose chez sa soeur Danièle (cf observation précédente).

A 6 ans 1/2, elle présente encore des selles molles abondantes.

- Cliniquement : il existe, alors, une intolérance nette au saccharose, amidon et palatinose étant bien tolérés.

- Au point de vue biologique :

courbe plate à l'hyperglycémie provoquée au saccharose et palatinose.

L'administration de saccharose entraîne l'émission de selles liquides à pH abaissé (pH = 4). L'acide lactique est, toutefois, peu important - Glucose et fructose y sont retrouvés en abondance. On ne note pas de stéatorrhée.

Au cours de cette épreuve, aucune méliturie n'est notée. Le palatinose est, par contre, retrouvé après charge en ce sucre.

En résumé donc : intolérance clinique au saccharose,
intolérance biologique au palatinose.

A noter que, dans cette famille, un premier enfant, ainsi que les parents n'ont présenté aucun antécédent évocateur.

OBSERVATION N° 20

3e observation, établie dans le service du Docteur KAPLAN -

L'enfant M... Jacques est hospitalisé, à l'âge de 16 jours, pour syndrome diarrhéïque avec hypotrophie, survenu dès les premiers jours de la vie.

La réalimentation s'avère difficile. Les divers examens n'apportent rien. A deux mois 1/2, l'enfant pèse 2 kg,600 (pour un PN = 3.740).

Un régime lipoprotidique s'avère toutefois efficace, mais des poussées de diarrhée fébrile entraînent de nouvelles hospitalisations.

Le diagnostic d'intolérance clinique au saccharose est établi à l'âge de 2 ans 1/2.

- Au point de vue biologique :

- courbe d'hyperglycémie, plate après ingestion de saccharose, normalisée après adjonction d'invertase, plate également avec le palatinose.

Les selles sont acides (pH : 4), après ingestion de saccharose.

L'acide lactique fécal est abondant.

On ne note pas d'élimination fécale de sucre.

Lors des charges en palatinose, on observe une modification identique des selles, mais avec excrétion fécale de ce sucre.

Il existe également une élimination de palatinose dans les urines, le saccharose, après son ingestion, n'y étant pas, lui, retrouvé.

Par ailleurs, sont normaux : le test à la sueur,
le test d'iodurie provoquée,
la radiographie du grêle.

Il existe donc une intolérance au saccharose et au palatinose.

Parents, frère et soeur n'ont pas présenté de diarrhée chronique.

OBSERVATION N° 21

4e observation du service du Dr Kaplan.

O... Martine a présenté une diarrhée dès le sevrage à l'âge de 15 jours. Cette diarrhée s'avère rebelle aux changements de régime.

Cette enfant est hospitalisée à l'âge de 7 mois 1/2, à l'occasion d'une poussée aiguë de diarrhée. L'enfant n'est pas alors hypotrophique. La diarrhée n'est pas influencée par le régime sans lait. Elle réapparait, dès que l'on atteint une concentration de 5 % de lait sucré.

Cette diarrhée disparaît au cours d'une ingestion d'invertase. L'intolérance au saccharose est nette. Il n'existe pas d'intolérance associée, en dehors du tapioca, qui est assez mal supporté, au moins pour quelques mois.

- Examens biologiques

Faible élévation de la glycémie, après l'ingestion de saccharose. Normalisation par adjonction d'invertase.

Aucune hyperglycémie après ingestion de palatinose.

Lors de la charge en saccharose, l'enfant émet des selles liquides et acides (pH : 5), contenant du saccharose, et de l'acide lactique en abondance ; même chose avec le palatinose.

Lors de cette épreuve, on note également une saccharosurie.

Le test au xylose provoque une diarrhée acide avec élimination urinaire de 16 %.

Donc, intolérance clinique et biologique au (saccharose
(palatinose,
(amidon du tapioca.

Les parents n'ont aucun antécédent évocateur.

OBSERVATION N° 22

5e observation (Service du Dr WEILL)

M... Odile présente les premiers jours de la vie une diarrhée. Elle est mise au sein, après avoir reçu de l'eau sucrée. Les selles restent molles, ou franchement liquides, mais la prise de poids est correcte.

L'enfant est hospitalisée à 4 mois et demi pour déshydratation aiguë, ce qui nécessite une réhydratation veineuse.

La précocité des troubles digestifs fait évoquer une intolérance au lactose. Un régime lipo-protidique s'avère efficace.

Au cours de cette hospitalisation, on met en évidence une intolérance nette au saccharose, et au tapioca, une tolérance relative aux autres amidons - une bonne tolérance au maltose.

Au point de vue biologique :

Sont normales, les courbes d'hyperglycémie après ingestion de lactose, glucose, glucose + fructose, saccharose + invertase.

Sont plates, les courbes après saccharose, et après palatinose.

Sont nettement aplaties : les courbes au maltose (max 0,20 g/l)
les courbes à l'amidon (max 0,10 g/l)

L'examen des selles révèle :

- après charge en saccharose : un abaissement du pH (4),
une augmentation de l'acide lactique fécal
une élimination fécale de saccharose

- même chose, avec palatinose et amidon, avec élimination de ces sucres.

- une saccharosurie est décelée lors de la charge en saccharose, retrouvé à l'état de traces après adjonction d'invertase.

- le test à la gliadine est normal.

Donc, au total - intolérance à l'amidon (tapioca surtout)
- intolérance au saccharose et au palatinose. (Stade II).

A l'âge de 16 mois, on ne notera plus qu'une intolérance modérée au tapioca - les autres amidons étant bien supportés.

A noter, sur le plan familial, le décès d'une soeur, à l'âge de 4 mois et demi, au cours d'un épisode diarrhéïque aigu, après une lre hospitalisation à l'âge de 6 semaines, pour diarrhée qui s'est avérée être rebelle aux divers régimes proposés.

OBSERVATION N° 23

En 1963, R. François, A. Friederich, E. Vicens, Calvet, Mme M. Bertrand et Mme Ruitton - Uqliendo, rapportaient l'observation d'un enfant hospitalisé en 1955 dans le service du Pr Bernheim, et qui, empiriquement, avait eu la chance de bénéficier d'un régime dépourvu de saccharose.

Cette enfant Ch. B... a été hospitalisée à l'âge de 6 mois, en novembre 1955, pour diarrhée chronique, stagnation pondérale et ballonnement abdominal, syndrome ayant débuté à l'âge de 3 mois, lors du sevrage par lait concentré sucré.

Les selles étaient nombreuses, abondantes et mousseuses (jusqu'à 350 g/24 heures), l'aspect, évocateur d'un syndrome coeliaque.

Le test de Schwachmann était normal. Il existait un certain trouble d'absorption des graisses.

L'enfant fut mis alors au régime coeliaque (bananes, légumes verts, viande, babeurre, glucose). On observe, alors, une normalisation extrêmement rapide des selles. La courbe pondérale reste, toutefois, assez hésitante jus-

qu'au remplacement du babeurre par du Gloria sucré au glucose (gain de 1 kg,500 en 2 mois 1/2).

Le régime coeliaque fut élargi progressivement, et la mère remarqua vite qu'en fait, tout était bien supporté en dehors des bonbons, et de la confiture, et lorsqu'on voulait remplacer le glucose du lait par du sucre ordinaire.

Cette intolérance au saccharose ne devait être prouvée qu'à l'âge de 6 ans 1/2, âge où l'on eut l'occasion de pratiquer des tests biologiques qui confirmèrent le diagnostic.

- courbe d'hyperglycémie absolument plate, après ingestion de saccharose (2,5 g/kg), normale avec glucose + fructose (1 g,25 de chaque sucre par Kg), avec saccharose (2,5 g/kg) + 25 mg/kg d'invertase, avec maltose (2,50 g/kg) et palatinose (2,5 g/kg).

L'examen des selles montraient, lors de ces tests de charge =

- avec le saccharose : une acidité fécale pH 4,6
une augmentation de l'acide lactique (26,6 mg/g de selle sèche)
une élimination fécale de saccharose (32 mg/g de selle sèche)
une poussée diarrhéïque.

- avec le saccharose additionné d'invertase : selles à pH normal (7,2), 4 mg/g de saccharose dans les selles.

- avec le maltose : pH fécal 7,2 - selles d'aspect normal
acide lactique = 0,25 mg/g
présence de glucose inférieur à 4 mg/g

En dehors des épreuves de charge, l'examen des selles normales donnait : pH = 7 - acide lactique : 3,4 mg/g.

Donc, au total, à l'âge de 7 ans : <u>intolérance clinique et biologique au saccharose, isolée</u>.

Il est à noter qu'une sœur aînée est décédée de diarrhée chronique installée, également, lors du sevrage.

Un frère plus jeune a présenté des tests biologiques normaux.

OBSERVATION N° 24

En 1963, également, un cas d'intolérance au saccharose, étudié par le Pr FOURNIER et le Pr PAGET fait l'objet de la thèse de Ducoulombier.

Christine E... est le 4e enfant de parents sains, non consanguins, ne présentant aucun antécédent suspect, pas plus que les ascendants, ou les cousins germains.

Par contre, sa soeur Patricia, qui a 2 ans de plus, a présenté dès le sevrage une diarrhée chronique, dont l'étiologie a échappé lors de son hospitalisation, le diagnostic, ayant été fait rétrospectivement, lors de l'étude de sa soeur Christine.

A partir du 5e mois, une amélioration a été constatée, avec ascension de la courbe pondérale. Vers l'âge de 2 ans et demi, les selles se sont normalisées malgré un régime libre.

Dès les premiers jours, un syndrome, fait de diarrhée modérée, ballonnement abdominal, et vomissements s'installe. L'enfant a été mis d'emblée au lait Pélargon. La courbe de poids reste toutefois correcte.

- au 15e jour, la diarrhée devient franchement liquide.

- 7 jours plus tard, le Pélargon est remplacé par du lait concentré sucré, ce qui est suivi, aussitôt, d'un état de déshydratation aiguë entraînant l'hospitalisation.

A son entrée, la déshydratation est importante. La fièvre à 39° - les selles sont nombreuses cholériformes ; il existe un érythème fessier intense. Son poids est de 3080 g (PN 3 kg,5).

Le traitement, comportant perfusion de glucose et soupe de carottes associées au babeurre à concentrations croissantes, n'entraîne aucune amélioration de l'état digestif.

La diarrhée persistera, malgré tous les changements de régime : Prodiéton + lait de femme + arobon, Guigoz, lait de femme associé à soupe de carottes sucrée, puis Végélact avec deux bouillies et une soupe de légumes, prescription de pantozyme).

La courbe pondérale reste désespérement plate.

L'érythème fessier persiste avec la diarrhée.

Des complications intercurrentes surviennent = muguet, otite purulente.

La constatation, après étude du régime, que le seul élément alimentaire, commun à tous les régimes, était le saccharose, combinée à la lecture de l'observation de R. DELAITRE et M. PONTY, publiée en 1961, oriente les recherches vers l'intolérance au sucre.

L'enfant est alors mis exclusivement au Gloria.

Il s'ensuit, en quelques heures, la normalisation des selles, en aspect et fréquence, et, dès les premiers jours, une ascension nette de la courbe pondérale.

L'administration de deux biberons, sucrés à 5 %, provoque aussitôt la réapparition de la diarrhée avec cassure de la courbe pondérale.

On observera, lors d'essais de sucrage à l'aide de 31 g de sucre le 1er jour, de 43 g le 2e jour (6 biberons de lait sucré) :

- une anorexie marquée,
- une hostilité,
- une réduction de la diurèse (370 à 150 cc/24 h) avec concentration (1002 à 1025)
- un ballonnement abdominal douloureux, d'apparition rapide
- une diarrhée très liquide, avec 6 selles le premier jour
  12 selles le 2e jour, débutant

5 heures après l'ingestion.

- une perte de poids de 50 g.

8 heures après suppression du saccharose, apparaît une selle normale.

Au cours d'un autre essai d'alimentation sucrée, les mêmes troubles furent amendés en 7 heures, par adjonction au régime, de "saccharase".

- Cliniquement - le maltose (2 g/kg) est bien toléré.
  - le dextrine maltose à 10 % (15 g par biberon) entraîne une diarrhée (8 g par biberon à 5 %, n'entraînant qu'un amolissement des selles) sans perte de poids.

L'amidon de la farine a été bien toléré cliniquement.

Donc cliniquement : - intolérance au saccharose
- tolérance relative de la dextrine-maltose
- tolérance correcte de l'amidon.

L'enfant a été nourri, par la suite, à l'aide de régime normalement sucré, associé à la prise de saccharase, (0,25 g par biberon) et comportant bouillies et légumes.

A l'âge de 3 mois, l'intolérance majeure persistait.

- Au point de vue biologique :

- l'hyperglycémie, étudiée après ingestion de saccharose, s'est avérée nulle.

La courbe, obtenue après ingestion simultanée de saccharose, (0,25 g) a mis en évidence un maximum assez bas et retardé. Il en est de même avec le maltose.

Avec le glucose et le fructose, les courbes sont normales.

L'étude des selles a montré, lors d'une charge en saccharose à 5 % pendant 2 jours (soit 31 g et 43 g par 24 h) :

- un pH abaissé à 4,2.
- un taux d'acide lactique de 1,78 g/48 h.
- pas d'élimination de sucre, réducteur ou non.

Avec la saccharase, il n'existe plus de modification des selles.

Avec l'amidon, on observe une élévation de l'acide lactique fécal, ainsi que lors de surcharge en dextrine-maltose (10 %), qui ont entraîné des selles liquides.

Au cours des régimes sucrés au saccharose, ont été remarquées, une glucosurie et une saccharosurie.

A noter une activité amylasique normale du liquide duodénal.

En conclusion : - intolérance clinique majeure au saccharose
- intolérance relative à l'amidon et dextrine-maltose.

L'interrogatoire des parents n'a pas pu mettre en évidence de signes évocateurs dans leur petite enfance, et dans leur famille respective. L'observation de la soeur, guérissant spontanément à 2 ans et demi est intéressante.

OBSERVATION N° 25

En juin 1963, à la Société de Pédiatrie de l'Est et du Nord les auteurs bruxellois, R. DUBOIS, A. CHAMPENOIS et J. FRANSEN - DODION présentaient un nouveau cas :

Cet enfant est hospitalisé à l'âge de 14 mois pour diarrhée chronique, et hypotrophie (7 kg,500).

La diarrhée aurait débuté à l'âge de 2 mois, l'enfant étant au sein jusqu'à 3 mois, mais il semble que des "compléments" de nature indéterminée aient été administrés.

Une hospitalisation, prolongée jusqu'à l'âge de 11 mois, n'aura pas amélioré le transit, malgré la succession d'un régime sans lait- régime sans amidon - régime sans gluten.

L'enfant fait 3 selles par jour, grumeleuses ou liquides.

L'alimentation est normale -, sans fruits depuis l'âge de 11 mois. L'enfant ne prend pas de poids.

- A l'entrée : il n'existe pas de ballonnement abdominal.
  On découvre une coarctation aortique confirmée par angiocardiographie.

Avec babeurre à 5 % et 1 % de crème de riz, la diarrhée persiste, les selles étant peu nombreuses, mais toujours liquides.

Les coprocultures sont négatives.

Le test à la sueur est normal, ainsi que l'activité du liquide duodénal.

S'avèrent infructueux : un régime sans lait ni gluten, avec banane
un régime à base de banane, et lait de vache
un régime identique, avec pomme de terre et viande.

Ceci, pendant 3 mois et demi (sans gluten).

Les selles sont légèrement acides ou neutres, contenant des blocs d'amidon.

Par ailleurs, pas de stéatorrhée.

Sont alors pratiquées des épreuves d'hyperglycémie provoquée avec maltose -, glucose -, lactose -, amidon. Seul le saccharose donne lieu à une courbe parfaitement plate, lors des surcharges (1 g,75/kg).

(Elévation moyenne de la glycémie de 2 mg °/oo, alors que la flèche moyenne des témoins était de 50 mg (20 mg pour le moindre).

La même chose fut pratiquée, avec glucose + fructose et saccharose + invertase (flèche respective 34 et 63 mg) -, avec le maltose (3 g/kg), flèche de 76 mg, ce qui est le chiffre obtenu avec les témoins.

L'examen de selles, en période de régime libre, a donné 0,80 à 1 g 23/24 h d'acide lactique, ce taux se normalisant (- 0,05 g/24 h) par suppression du saccharose ou adjonction d'invertase.

Cliniquement, l'amélioration des selles a été remarquable.

Donc au total : intolérance isolée au saccharose, diagnostiquée à l'âge de 17 mois.

OBSERVATION N° 26

A cette même séance de juin 1963, M. JEUNE, J. COTTE, J. VIBERT. Mlle M. MATHIEU et Mlle D. Monier présentent :

Isabelle B..., qui a présenté dès les premiers jours de la vie, alors qu'elle était, d'emblée, alimentée au lait Guigoz 1/2 écrémé une diarrhée persistante avec perte de poids de 360 g, qui entraîne l'hospitalisation à 14 jours.

La diarrhée est d'abord considérée comme étant d'origine parentérale, en raison de la découverte d'une otite.

L'enfant reçoit, successivement, eau de riz et gélopectose, puis, pendant 1 mois, du lait féminin de lactarium sucré à 10 %, puis, du lait prodiéton sucré. La diarrhée persiste, et pourtant l'enfant prend 1 kg,800 en 2 mois. L'appétit est bon. On note de fréquentes poussées fébriles.

Un transit du grêle, et un test à la sueur, s'avèrent normaux.

Le Prodiéton est remplacé par du Nido sucré, additionné de 3 % d'Arobon. Aucun résultat.

Un essai de Végélact C, préparé avec de l'eau de riz, aboutit à un état de déshydratation, obligeant à perfuser.

Devant ces échecs répétés, ayant tous pour point commun l'administration de saccharose, un régime sans sucre est institué, entraînant l'arrêt immédiat de la diarrhée, et l'augmentation brutale du poids.

- Les épreuves de charge, en saccharose (2,5 g/kg) montraient une élévation nulle de la glycémie, un abaissement du pH fécal (5,2) une émission d'acide lactique (26 mg/g) d'extrait sec (0,5 mg avant la charge). Emission de saccharose, dans les selles et dans les urines (0,50 g °/..).

Ces différents résultats se normalisaient par adjonction d'invertase (1 g de bimyconase, soit 7,500 U. Summer d'invertase).

Les charges en glucose + fructose. En amidon cru et cuit ne donnèrent lieu à aucune anomalie.

Par contre, lors de l'administration de palatinose, l'élévation glycémique fut nulle. Une diarrhée franche se déclencha (pH : 6,4) avec 1 mg,56 d'acide lactique par gramme de selles sèches, et élimination fécale de palatinose.

Le régime lacté, pur, non sucré a été enrichi par du glucose, puis un peu de farine (20 gr), ce qui agit très favorablement sur la courbe pondérale.

Donc en résumé : intolérance clinique et biologique au saccharose et au palatinose.

Au point de vue familial, on ne trouve aucun antécédent de trouble digestif chronique.

OBSERVATION N° 27

Deux cas d'intolérance au saccharose ont été présentés à la Société de Pédiatrie de Bordeaux d'octobre 1962 par A. FONTAN, P. VERGER, J.J. BATTIN.

1re observation

Martine B..., est le 1er enfant de parents sains, non consanguins.

Après 3 semaines d'alimentation au Gallia sec bleu, une diarrhée se déclenche, entraînant une déshydratation, qui nécessitera l'hospitalisation à l'âge d'un mois.

Après réhydratation par voie veineuse, l'enfant reçoit du lait de femme, ce qui entraîne un arrêt de la diarrhée, et une prise pondérale de 600 g en un mois. L'enfant quitte l'hôpital avec un régime de lait de femme, qui sera conservé par les parents jusqu'à l'âge de 8 mois, date à laquelle l'enfant reçoit à nouveau du lait sec, ce qui entraîne une nouvelle diarrhée, et de nouvelles perfusions.

Pendant ce nouveau séjour d'un mois, nouvelle alimentation strictement au lait de femme, qui améliore rapidement la situation. Il est alors conseillé à la mère d'y associer potages et bouillies, mais l'administration de Blédine (qui est sucrée à 19,5 %) provoque le même syndrome.

A l'âge d'un an, elle pèse 6 kg,300. Les selles sont liquides et fréquentes (6 par jour). Il existe un rachitisme évident.

Les coprocultures resteront négatives. Le pH fécal est abaissé (5,8). Il existe des signes radiologiques importants d'aérocolie.

A noter une albuminurie avec cylindrurie.

Après réhydratation veineuse, l'enfant est mis à l'arobon, antispasmodiques, et polymyxine, ce qui entraîne une stagnation pondérale et la persistance de la diarrhée.

Passé alors dans le service de clinique médicale infantile, réhydratée, elle reçoit alors, après un essai passager de Nido sucré, du Nido entier non saccharosé, que l'on sucre avec 5 % de dextrine-maltose. En 12 jours, l'enfant prend 1 kg.

L'adjonction de Blédine casse la courbe pondérale (40 g de Blédine par jour), sans faire apparaître toutefois la diarrhée. La farine, non sucrée, par contre, est très bien supportée.

- Au point de vue biologique

- ni germes, ni parasites dans les selles,
- test à la sueur normal,
- iodurie provoquée normale,
- test au xylose non perturbé.

L'ingestion de 2 g/kg de saccharose est suivie de son élimination urinaire complète dans les 5 heures qui suivent.

Après 2 jours de régime sucré, l'acide lactique fécal passe de 2,4 g °/₀₀ à 5 g °/₀₀ (le volume des selles passant de 380 à 620 g). Il s'ensuit également une émission de saccharose dans les selles.

- l'hyperglycémie au saccharose (2 g/kg) est nulle, et sera normalisée, en 3/4 d'heure, par absorption simultanée de "quelques mg" d'invertase.

- l'hyperglycémie avec glucose + fructose est normale.

Donc, au total : intolérance isolée au saccharose.

OBSERVATION N° 28

2e observation (A. FONTAN, F. VERGER, J.J. BATTIN).

Nadine L..., est née, normalement, dans une famille de parents sains. Elle a déjà un frère sans passé digestif chronique.

Après deux semaines au sein, l'enfant est nourri au lait Guigoz 1/2 écrémé, ce qui entraîne aussitôt, diarrhée profuse, et déshydratation, obligeant à perfuser en milieu hospitaliser.

La diarrhée cesse, lors de la reprise de lait maternel, mais reprend avec l'ingestion de Lémiel. Sont successivement essayés : Galliasec bleu -, Pélargon -, Prodiéton, puis Végélact B qui accélère la déshydratation, et oblige à nouveau à perfuser.

La reprise de l'alimentation maternelle, avec soupe de carottes, permet une reprise de poids. L'adjonction d'eau sucrée à 5 % avec Elonac est, aussitôt, suivie de rechute.

On note quelques clochers fébriles, résistants aux antibiotiques.

L'adjonction d'extraits pancréatiques n'est suivie d'aucune amélioration.

Il est adressé alors, dans ce service de Clinique Infantile avec le diagnostic probable de mucoviscidose.

A 3 mois 1/2, l'enfant pèse 3,750, il présente un érythème fessier important.

Un nouvel essai de Végélact B s'accompagne de diarrhée et ballonnement abdominal. Pas d'anorexie mais vomissements sporadiques -, nouvelles perfusions -, nouvelles poussées fébriles avec coproculture négative.

Sont notés, alors, une anémie à 3 millions - 11.400 blancs, malgré deux transfusions antérieures à titre de réanimation, une acidose à 32 volumes.

La comparaison de tous les régimes proposés, mettant en relief le rôle probable du saccharose, l'enfant est remis au lait maternel avec Elédon non sucré, cette fois. Il s'ensuit une prise pondérale de 400 g en 8 jours. Les selles diminuent en fréquence et volume, mais restent molles. On adjoint, au bout de 15 jours, 5 % de dextrine-maltose, ce qui est fort bien supporté. Les selles se normalisent progressivement

Un test de sucrage (7 g de saccharose par jour) est effectué. Il entraîne, aussitôt, un aplatissement de la courbe pondérale avec émission de selles fréquentes, abondantes, et acides.

L'enfant quitte le service à l'âge de 6 mois, (5,500) avec du Nido vert dextrine-maltosé 7 %, qui entraîne une prise de poids rapide (500 g en 5 jours).

Dans sa famille, l'enfant recevra du lait de vache dextrimaltosé associé à 3 % d'arobon, viandes, et légumes. Le tout est bien supporté (2 selles normales par jour) les gâteaux, ne le sont pas, par contre, ainsi que toutes les farines sucrées du commerce.

Nadine est revue par ce service, à l'âge d'un an. Elle pèse 8,600 kg.

Les examens complémentaires ont été pratiqués =

- l'hyperglycémie est nulle, après ingestion de 2 g/kg de saccharose -, elle entraîne une diarrhée -, elle est normalisée en 1/2 heure par ingestion simultanée de 2 mg d'invertase.

- Le pH des selles passent de 5 (régime non saccharosé) à 4,5, après 5 jours de régime Nido sucré.

- Les acides organiques des selles (exprimés en Hcl) passent de 38,4 cc par 24 h à 159,5 cc.

- Le volume des selles, augmenté également très nettement, passant de 80 g à 290 g par 24 heures.

Donc : intolérance isolée au saccharose, les farines et dextrine-maltosé, étant bien tolérées.

*
* *

AUTEURS		AURICCHIO 4	AURICCHIO 5	NORDIO	CHAPTAL	GRENET LESTRADET
	Sexe	masculin	masculin	masculin	féminin	féminin
	Age début	2 mois	0	0	15 jours	21 jours
	Age du diagnostic	10 mois	22 mois	2 ans	1 an	11 mois
	Latence après sevrage	0	0	0	0	21 jours
	Signes cliniques présentés	diarrhée hypotrophie – vomissement	diarrhée hypotrophie – –	diarrhée hypotrophie – –	diarrhée hypotrophie – – déshydratation	diarrhée – ballonnement – déshydratation
CLINIQUE	Saccharose	+	+	+	+	+
	Maltose	–	–	–	–	–
	Dextrine-maltose	+	–			–
	Amidon	–	–	+	+	–
	Palatinose	–	+			
	Lactose	–	–		–	–
	Glucose	–	–		–	
PROVOQUEE	Saccharose		plate	plate	plate	plate
	Glucose + fructose		normale	normale	normale	normale
	Saccharose +invertase			normale		normale
	Maltose		normale	normale		normale
	Amidon		±	±		±
	Dextrine-maltose		±	±		
	Palatinose		plate			
SELLES	pH	abaissé	abaissé	abaissé	abaissé	abaissé
	Acide lactique	augmenté	augmenté	augmenté	augmenté	2 g/24 h
	Saccharose	+	+	+		±
accharosurie				–	–	+
érédite		1 frère+5c.	0	0	1 frère	0
TADE		II	II à III	II	II	III

AUTEURS	WEIJERS			AURICCHIO		
	1	2	3	1	2	3
Sexe	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin
Age début	5 mois	7 mois	0	2 mois 1/2	4 mois	1 mois
Age du diagnostic	14 mois	2 ans	1 an	3 ans	7 mois	4 ans
Latence après sevrage	4 mois 1/2	0	0	0	0	0
Signes cliniques présentés	diarrhée hypotrophie ballonnement	diarrhée hypotrophie ballonnement	diarrhée hypotrophie ballonnement	diarrhée – –	diarrhée hypotrophie ballonnement vomissement	diarrhée hypotrophie ballonnement vomissement
CLINIQUE						
Saccharose	+	+	+	+	+	–
Maltose	–	–	–	–	–	–
Dextrine-maltose				–	+	–
Amidon	+	–	–	–	+	–
Palatinose				+		+
Lactose	–			–	–	–
Glucose	–			–	–	–
PROVOQUÉE						
Saccharose	plate	plate	plate	plate	plate	plate
Glucose + fructose	normale	normale	normale	normale	normale	normale
Saccharose + invertase	normale	normale	normale			
Maltose	plate	normale	normale	normale	normale	normale
Amidon	plate	normale	normale	±	±	
Dextrine-maltose						
Palatinose				plate		plate
pH	4,5	abaissé	abaissé	4,5	abaissé	normale
Acide lactique	3,5g/24h.	augmenté	augmenté	58mg/g selles sèches	augmenté	normale
Saccharose				+	+	
Saccharosurie						
Hérédité	0	0	1 soeur	1 soeur	1 frère	1 frère
STADE	I à II	III	III	II à III	II	III à IV

	AUTEURS	FOURNIER PAGET DUCOULOMBIER	DUBOIS	JEUNE COTTE VIBERT	FONTAN - VERGER - BATTIN 1	FONTAN - VERGER - BATTIN 2
	Sexe	féminin	masculin	féminin	féminin	féminin
	Age début	0	2 mois	0	3 semaines	2 semaines
	Age du diagnostic	5 mois	17 mois	4 mois 1/2	1 an	5 mois
	Latence après sevrage	0	0	0	3 semaines	0
	Signes cliniques présentés	diarrhée ballonnement vomissement déshydratation fièvre érythème	diarrhée hypotrophie	diarrhée hypotrophie déshydratation fièvre	diarrhée hypotrophie déshydratation	diarrhée hypotrophie ballonnement vomissement déshydratation fièvre érythème
INTOLERANCE CLINIQUE	Saccharose	+	+	+	+	+
	Maltose	–	–			
	Dextrine-maltose	±	–		–	–
	Amidon	–	–	–	–	–
	Palatinose			+		
	Lactose				–	–
	Glucose	–	–	–	–	–
HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	Saccharose	plate	plate	plate	plate	plate
	Glucose + fructose	normale	normale	normale	normale	normale
	Saccharose+ invertase	±	normale	normale	normale	normale
	Maltose	±	normale	normale		
	Amidon			normale		
	Dextrine-maltose			normale		
	Palatinose			plate		
SELLES	pH	4,2		5,2		4,5
	Acide lactique	1,78g/48h	1,23/24h	26mg/g selles sèc.	augmenté	augmenté
	Saccharose	–		+	+	
	Saccharosurie	+		+		
	Hérédité	1 soeur	?	0	0	0
	STADE	II	III	III	III	III

AUTEURS	PENA	BACH	CLEMENT LAMY	REY FREZAL	JENSEN	YONIS
Sexe	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin	féminin
Age début	1 mois 1/2	0	0	7 jours	1 mois1/2	3 semaines
Age du diagnostic		3 mois1/2	3 mois	1 an	3 mois	5 mois
Latence après sevrage	1 mois1/2	3 mois1/2	0	7 jours	0	0
Signes cliniques présentés	diarrhée hypotrophie	diarrhée – ballonnement	diarrhée – ballonnement déshydratation	diarrhée hypotrophie	diarrhée –	diarrhée hypotrophie
CLINIQUE Saccharose	+	+	+	+	+	+
Maltose	–	±		+	–	
Dextrine-maltose		±		+		
Amidon	–	±			–	
Palatinose						
Lactose					–	
Glucose						–
PROVOQUEE Saccharose	plate	plate		plate	plate	plate
Glucose + fructose	normale	normale		normale	normale	
Saccharose+ invertase	normale	normale		normale	normale	
Maltose	normale	±		plate	normale	
Amidon	±					
Dextrine – maltose						
Palatinose						
pH	4,5	abaissé	abaissé	abaissé		4,5
Acide lactique		augmenté		augmenté		
Saccharose		+	+		+	
accharosurie		–	+	–	+	
érédité	0	?	0	?	mère, 2 fr.	1 frère ?
TADE	III	I	?	I	III	III ?
iopsie				+		

AUTEURS		FRANCOIS FREDERICH	GOROUDEN - WEILL et KAPLAN 1	2	3	4	5
Sexe		féminin	féminin	féminin	masculin	féminin	féminin
Age début		3 mois	4 mois1/2	3 mois	0	15 jours	1 semaine
Age du diagnostic		6 ans 1/2	15 mois	6 ans 1/2	2 ans1/2	7 mois1/2	6 mois
Latence après sevrage		0	1 mois	0	0	0	0
Signes cliniques présentés		diarrhée hypotrophie ballonnement	diarrhée déshydratation	diarrhée hypotrophie vomissement fièvre	diarrhée fièvre	diarrhée	diarrhée deshydratation
INTOLERANCE CLINIQUE	Saccharose	+	+	+	+	+	+
	Maltose	-	-			-	-
	Dextrine-maltose					-	
	Amidon	-	±	-	-	±	±
	Palatinose	-	+	-			+
	Lactose	-	-				-
	Glucose	-	-			-	-
HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	Saccharose	plate	plate	plate	plate	plate	plate
	Glucose + fructose	normale	normale			normale	normale
	Saccharose + invertase	normale	normale		normale	normale	normale
	Maltose	normale	±				plate
	Amidon						plate
	Dextrine-maltose		±				
	Palatinose	normale	plate	plate	plate	plate	plate
SELLES	pH	4,6	abaissé	4	4	4,7	4
	Acide lactique	26,6mg/g selles sèc.	augmenté	±	augmenté	augmenté	augmenté
	Saccharose	32mg/g	+	-	-	+	+
Saccharosurie			+	-	-		+
Hérédité		1 soeur	1 soeur	1 soeur	0	0	1 soeur
STADE		III	I à II	III	III	II à III	II

AUTEURS		DELAITRE 1	2	3	4
Sexe		masculin	féminin	masculin	masculin
Age début		1 mois	0	0	3 mois
Age du diagnostic		2 mois	10 jours	15 jours	4 mois
Latence après sevrage		0	0	0	0
Signes cliniques présentés		diarrhée hypotrophie ballonnement déshydratation érythème	diarrhée hypotrophie déshydratation	diarrhée vomissement érythème	diarrhée
INTOLERANCE CLINIQUE	Saccharose	+	+	+	+
	Maltose		–		
	Dextrine-maltose	+			+
	Amidon		+		
	Palatinose		–		
	Lactose	±	–	–	–
	Glucose		–	–	
HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	Saccharose	plate	plate		
	Galactose + fructose				
	Saccharose + invertase				
	Maltose				
	Amidon				
	Dextrine-maltose				
	Palatinose				
SELLES	pH			4	
	Acide lactique	3,8/ 48h	1/24 h	7 mg/g selles fraich.	
	Saccharose				
Saccharosurie		1,87 %			
Hérédité		1 frère	1 frère	1 frère	1 soeur
STADE		II	II	?	II ?

E - ETUDE SYNTHETIQUE - LE DIAGNOSTIC D'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

L'analyse des diverses observations d'intolérance au sucre, relevées dans la littérature, a permis d'élaborer un syndrome clinique qui, s'il n'est pas pathognomonique de l'intolérance au saccharose, doit être familier pour le praticien, et très évocateur de l'intolérance à ce sucre.

I - LE TABLEAU CLINIQUE comporte :

1 - Une symptomatologie digestive faite de :

a - diarrhée chronique

- liquide, et souvent finement grumeleuse, mousseuse, beaucoup plus rarement formée de selles pateuses abondantes, et peu fréquentes.

- abondante (de l'ordre de 400 à 500 g/24 h)

- acide, comme le fait soupçonner son odeur aigrelette. Ce caractère sera vérifié par la recherche de son pH, à l'aide d'un papier à indicateur coloré, pressé entre deux lames enduites de matières non diluées - on notera ainsi des pH, allant de 4 à 5,5 (normal = 6,2 à 7,2). (Il faut toutefois se rappeler que les selles d'un enfant nourri au sein sont acides - le pH pouvant descendre jusqu'à 4,5 (Polonovski).

- enfin, capital sera de préciser l'âge, et le contexte du début de la diarrhée.

Les premières selles liquides, ayant pu être émises dès les premiers jours, lors de la première alimentation en eau sucrée, et persister grâce à un allaitement mixte (ce caractère n'étant pas toujours évident à l'interro-

gatoire rapide) - mais le plus souvent, ce sera dans les deux jours suivant le sevrage, plus rarement dans les semaines suivantes (Weijers - Gorouben).

b - un érythème fessier, tenace, s'aggravant lors des pousées diarrhéïques, pouvant prendre des proportions inquiètantes, est habituellement constaté (Delaître - Ducoulombier - Fontan). Il faut souligner l'importance toute particulière de cet érythème fessier, son caractère parfois ulcéreux, et la rapidité de son amélioration, dès le retour des selles à la normale, quand on supprime le sucre.

c - des vomissements ont été décrits, en dehors de toute affection surajoutée (Goronben - Duconlombier - Fontan) (Auricchio suspecte, pour son 2e cas, une discrète hernie hiatale).

2 - Une atteinte grave de l'état général

- faite de dénutrition avec fonte musculaire, et adynamie, le plus souvent, associée à une déshydratation qui, très souvent, a obligé à perfuser dès l'entrée en service hospitaliser. Il n'existe pas d'anorexie. L'enfant au contraire a très soif.

Si l'on a la chance d'avoir une notion de la courbe pondérale, on notera le caractère horizontal de cette courbe, ou un net fléchissement, qui seront contemporains de la diarrhée.

- Il n'est pas rare, d'autre part, d'observer des poussées thermiques, en dehors de toute infection entérale ou parentérale (Gorouben - Fontan - Grenet - Jeune).

Des infections ont toutefois été parfois notées (muguet - otite).

3 - L'examen, chez cet enfant hostile, mettra en évidence un important ballonnement abdominal, qui a pu orienter vers un diagnostic d'occlusion du grêle, en raison de l'association de crises de sueurs, avec pâleur, et ondulations péristaltiques.

Donc au total, et typiquement lors du sevrage, l'apparition et la persistance d'une diarrhée liquide, acide, entravant la croissance, et s'accompagnant de ballonnement abdominal.

Les différents, et nombreux régimes proposés alors, pendant plusieurs semaines, ne font qu'entretenir la diarrhée, et ses conséquences, jusqu'à ce que le praticien soit frappé du fait étiologique majeur : le saccharose, à dose cependant normale, est le seul élément commun aux divers régimes proposés. Le diagnostic est alors pratiquement établi. La suppression du sucre entraîne, en moins de 48 heures, une normalisation des selles (par exemple, à l'aide d'un régime à base de gloria ou Elédon). La carotte semble pouvoir être associée, malgré sa teneur en saccharose (une seule intolérance clinique constatée dans observation de Chaptal).

II. - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques vont venir en appoint confirmer ce diagnostic. Bien que la quasi-certitude puisse être obtenue, par les signes cliniques vus dans leur contexte diététique, quelques examens complémentaires, relativement simples, semblent intéressants à pratiquer, en particulier, pour rechercher des intolérances associées. Weijers et coll. ont eu le mérite, dès leurs premiers cas de mettre au point les examens les plus importants.

Outre la recherche du pH des selles, qu'on peut considérer comme un examen clinique, dans le cas de l'utilisation comme Prader de papier indicateur (alors que certains utilisent la méthode électrométrique),

Nous retiendrons essentiellement =

- le taux d'acide lactique dans les selles.

- les épreuves de charge.

1 - Le taux d'acide lactique dans les selles

- doit être recherché en période diarrhéïque. Les selles, étant conservées en glacière, et rapidement analysées, pour éviter toute fermentation secondaire. Il est très fidèlement parallèle au taux des acides organiques totaux, et a l'avantage d'être assez facilement dosé.

Ce taux, chez le sujet normal, ainsi que chez le sujet intolérant en période non diarrhéïque, est un chiffre négligeable pour Weijers et Prader - en tout cas, il ne paraît jamais dépasser 0,50 g/24 heures.

Chez le sujet intolérant en période diarrhéïque, ce taux sera considérablement augmenté, mais diversement exprimé par les différents auteurs =

- Pour Weijers - Delaître - Grenet et Bach en g/48 h. le maximum observé ayant été de .7 g/48 h.

- Pour Gorouben - Weill et Kaplan, en mg par g de selles fraîches - leur maximum étant de 20 mg par g.

- Pour Prader, en mg par g de selles sèches, le maximum observé étant de 69 mg par g.

La technique du dosage de l'acide lactique dans les selles varie également suivant les auteurs.

- Technique de Long pour Dicke, Weijers, Auricchio et Prader modifiée par Gerritsma.

- Technique de Scholz à la L. lactate deshydrogénase pour Auricchio et Prader et Boebringer.

- Technique de Barker et Summerson modifiée pour Bach - Delaître et Fonty - Gorouben - Laplane et Polonovski.

- En fait, il faut savoir qu'une élévation importante du taux d'acide lactique fécal peut se voir en dehors d'un épisode de diarrhée aiguë par intolérance au saccharose =

a - dans les diarrhées aiguës banales - (Cortési et col. ont noté jusqu'à 3 g/24 h).

b - au cours d'un régime riche en amidon en dehors d'un épisode diarrhéïque - (Bach - Laplane et Polonovski - Ducoulombier).

c - au cours des épisodes diarrhéïques des sujets intolérants aux sucres à transfert intestinal actif (Laplane - Polonovski).

d - et surtout au cours des intolérances au lactose (Durand Holzel).

Avec Prader nous pouvons ainsi conclure que tous les sucres mal tolérés - que ce soit en période diarrhéïque ou non - donnent lieu à une élévation de l'acide lactique fécal - ceci conduisant, par conséquent, à la notion intéressante d'intolérance infraclinique à un sucre.

Au cours des épisodes diarrhéïques chez des sujets ne présentant pas d'intolérance congénitale cette augmentation nous semble en rapport avec une intolérance temporaire aux sucres, secondaire à l'inflammation du tube digestif.

2 - Les épreuves de charge en sucre :

Elles ont un intérêt clinique et biologique, consistant à tester la tolérance d'un sucre donné, en faisant ingérer une dose de charge, qui sera pour la plupart des auteurs de l'ordre de 2,5 g/kg (une prise de charge inférieur donne lieu à des résultats trop variables chez les témoins).

Une prise de charge trop importante donnerait lieu à l'interférence de phénomènes osmotiques (Lestradet).

Si le sucre est mal toléré nous constaterons =

- au maximum, des signes cliniques d'intolérance, se traduisant par de la diarrhée,

- des signes biologiques permettant parfois de parler d'une simple intolérance infraclinique.

Ces signes biologiques d'intolérance seront :

- essentiellement l'absence d'élévation de la glycémie (et de la glucosémie)
- l'abaissement du pH des selles avec élévation de l'acide lactique fécal.

- plus accessoirement

  - l'élimination fécale du sucre testé (et souvent de ses produits d'hydrolyse).

  - la possibilité d'une élimination urinaire (saccharosurie de 1,87 %° dans notre première observation).

Un certain nombre de conditions doivent être réunies pour que nous puissions donner une valeur à ces épreuves =

- elles doivent être pratiquées au moins 8 jours après un épisode diarrhéïque - une certaine malabsorption intestinale semblant inhérente au syndrome diarrhée, sans préjuger son étiologie.

- en utilisant des solutions suffisamment diluées (- 10 %) (de manière à éviter la survenue d'une diarrhée par osmose).

- on dosera la glycémie toutes les 30 minutes pendant 3 heures.

- le glucose sera dosé, par la méthode enzymatique, à la glucose oxydase.

On considérera, avec l'école d'Utrecht, comme résultat normal, une élévation de 0,50 g de la glucosémie lors de ces charges, comme nettement pathologique, une élévation inférieure à 0,20 g.

Un résultat douteux devra conduire à un nouveau test.

- Ces épreuves auront pour but de diagnostiquer l'intolérance au saccharose - de mettre en évidence la bonne tolérance de ses produits d'hydrolyse (glucose et fructose), ainsi que du saccharose additionné d'invertase ou de saccharase, de levure de bière - de rechercher une intolérance associée à d'autres sucres, qui peut n'être qu'infraclinique - d'éliminer des troubles permanents de l'absorption.

Ainsi pratiquerons nous =

- une épreuve de charge au saccharose (2,5 g/kg)

- une épreuve de charge au glucose et fructose (1,5 + 1,5/kg)

- ou une épreuve de charge en glucose (2,5 g/kg)

- une épreuve de charge au saccharose additionné d'invertase ou de saccharase (25 mg/kg)

- une épreuve de charge au maltose,

- une épreuve de charge au palatinose.

1 - L'EPREUVE de charge au SACCHAROSE

a donné, dans tous les cas d'intolérance clinique, une courbe parfaitement plate (élévation inférieure à 0,2 g).

Cette épreuve est suivie d'une débâcle diarrhéïque, s'accompagnant de cassure de la courbe pondérale. Les selles sont riches en acide lactique, avec pH nettement abaissé.

2 - L'EPREUVE de charge au GLUCOSE ET FRUCTOSE

Dans l'intolérance au saccharose les produits d'hydrolyse sont parfaitement tolérés ainsi qu'en témoigne l'absence de diarrhée. L'hyperglycémie et l'hyperglucosémie donnent lieu à des courbes respectives normales.

3 - L'EPREUVE DE CHARGE EN GLUCOSE, est le plus souvent normale.

(hyperglycémie post-prandiale nette), mais il a été noté fréquemment (Delaître - Grenet - Lestradet) un applatissement de la courbe en période diarrhéïque.

4 - L'EPREUVE de CHARGE en SACCHAROSE AVEC INVERTASE, (ou saccharase)

donne lieu également à une normalisation de la courbe d'hyperglycémie au saccharose, définissant ainsi la carence.

5 - L'EPREUVE de charge en MALTOSE

s'est avérée rarement pathologique dans les intolérances au saccharose.

L'observation de Rey et Frezal montre une intolérance clinique et biologique, non seulement au saccharose, mais aussi au maltose. Il n'existe pas d'élévation de la glycémie après ingestion de ce sucre. Un épisode diarrhéïque suit cette épreuve.

Des intolérances infracliniques à ce sucre ont été présentées par Weijers - Bach - Gorouben.

6 - L'EPREUVE de charge en PALATINOSE

permet de tester l'isomaltose, et a l'avantage de pouvoir dépister les intolérants infracliniques au saccharose - isomaltose par une surcharge en liaisons 1-6.

Dans tous les cas d'intolérance au saccharose, l'ingestion de ce sucre n'a été suivie d'aucune hyperglycémie (Auricchio - Gorouben -).

Il faut noter toutefois que l'hyperglycémie provoquée avec ce sucre, chez le sujet normal, est toujours faible.

D'intérêt moindre, paraissent pour la plupart des auteurs les tests de charge au dextrine-maltose, et à l'amidon.

7 - L'EPREUVE au DEXTRINE MALTOSE,

a été pratiquée par Auricchio et Prader. Leur 5e cas montrait une courbe plate, ainsi que à l'amidon et au palatinose, alors que, cliniquement, seul le palatinose, et le saccharose n'étaient pas tolérés.

8 - L'EPREUVE à l'AMIDON

a été pratiquée par Weijers et coll. Elle donnait lieu à une courbe plate pour son ler cas, accompagnée de signes cliniques d'intolérance, qui se normalisait par adjonction de maltase.

Elle fut aussi pratiquée par Prader, s'avérant perturbée dans trois cas, dont une fois avec expression clinique.

Gorouben - Nordio et Grenet ont également testé ce sucre.
Il faut rappeler la grande variabilité de teneur en isomaltose dans les différents amidons, influençant parallèlement la tolérance de l'amidon proposé.

Dahlqvist, Auricchio et Prader ont proposé d'étudier la tolérance à l'isomaltose, grâce à une épreuve de charge en des produits d'hydrolyse du dextran : les 1-6-alpha-oligosaccharides, comportant isomaltose et isomaltotriose.

La normalité de ce test semble plus facile à mettre en évidence chez le témoin qu'avec le palatinose, l'hyperglycémie, étant toujours faible avec ce dernier sucre.

3 - Plus secondaire nous semble l'intérêt que nous devons porter aux recherches et dosages de sucre dans les selles et urines.

a - dans les selles

Les différents auteurs (Auricchio - Prader 4 fois sur 5, Nordio - Bach - Clément - Jenson - Gorouben 3 cas sur 5) (Jeune - Fontan) ont constaté l'excrétion importante du sucre testé lors de la prise en charge.

Il semble, que seule l'abondance de l'élimination soit à retenir (jusqu'à 330 mg/g de selles sèches), ainsi que la correction par l'adjonction d'invertase au régime.

Lors d'un régime libre, le saccharose n'apparaît pas, le plus souvent, dans les selles, du fait, de sa dégradation en acide lactique.

D'autre part, des sucres réducteurs (glucose et fructose) peuvent être mis en évidence dans les selles - ces sucres dérivent de l'hydrolyse minime du saccharose dans la lumière intestinale. Seul le glucose est retrouvé dans des tests au dextrine-maltose, ainsi que des amas de ce sucre.

Lors du test à l'amidon, il est possible de retrouver de l'amidon intact, mais ce n'est pas nécessairement pathologique. Il faut noter toutefois que dans des diarrhées banales, il est fréquent de constater une mauvaise absorption des sucres, comme en témoigne leur excrétion fécale importante (glucose en particulier).

b - Dans les urines

La saccharosurie a été recherché systématiquement 16 fois. Elle a été retrouvée nettement 13 fois.

4 - La biopsie muqueuse du grêle,

- grâce à la sonde à aspiration de Brandeborg n'a pas tenté beaucoup d'auteurs. Nezelof et Jos ont ainsi étudié la muqueuse d'un cas d'intolérance au saccharose avec stéatorrhée. Les lésions histologiques constatées étaient comparables, mais de moindre importance à celles de la maladie coeliaque : villosités intestinales moins hautes que normal, déformées. L'épithélium et les glandes de Lieberkühn étaient normaux.

La suppression du saccharose a entraîné la guérison des lésions muqueuses.

Il nous semble intéressant de rappeler, à ce sujet, la fréquence relative avec laquelle sont notés des signes de malabsorption (stéatorrhée - perturbation des tests au glucose, au xylose), lors d'accès diarrhéïques (Test à l'acide oléïque marquée - iodurie provoquée) (Weijers Gorouben-Bach).

Toutefois, il semble qu'il aurait été intéressant de multiplier ces prélèvements biopsiques, en vue d'une étude enzymatique plus poussée, les références que nous possèdons, dans ce domaine, grâce surtout à Dahlqvist, reposant sur des travaux effectués sur les intestins d'animaux (Porc et Hamster surtout), ou de sujets humains décédés non intolérants.

En 1964, toutefois Rubino, Rey, Jos et Auricchio présentaient une étude enzymatique effectuée sur prélèvements muqueux d'un sujet intolérant au saccharose-dextrine-maltose -. Nous en reparlerons dans l'étude pathogénique.

En conclusion : après étude des diverses observations de la littérature de ces 4 dernières années, il ressort que :

- par la prolifération même des publications de cas d'intolérance au saccharose, on peut en déduire une fréquence qui, jusqu'en 1961, restait insoupçonnée.

- que le diagnostic est le plus souvent porté seulement après de nombreux mois, souvent de 1 à 2 ans, caractérisés par la variété, et l'inefficacité des régimes proposés, entraînant parfois des déshydratations aiguës à répétition, qui doivent être corrigées par perfusions.

- que la clinique, parallèlement à la diététique proposée, permet à elle seule, pratiquement, de porter le diagnostic.

- que les examens biologiques ont pour but :

  - de confirmer scientifiquement le diagnostic (épreuves de charges).

  - de détecter les intolérances associées, par ces mêmes épreuves.

  - de mettre en évidence, grâce au dosage d'acide lactique fécal, les intolérances infra-cliniques.

Par conséquent, il convient donc, désormais, de la même manière que, devant une diarrhée chronique, pâteuse et abondante, on pense mucoviscidose ou intolérance au gluten, d'évoquer, devant une diarrhée chronique, acide l'intolérance à un sucre, surtout chez un nourrisson, au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Comme nous l'avons laissé entendre, en effet, jusqu'à présent, ce type de diarrhée n'est pas pathognomonique de l'intolérance au saccharose - isomaltose, mais se voit également dans deux intolérances, qui semblent toutefois beaucoup plus rares, mais, sont aussi d'acquisition récente :

- l'intolérance au lactose,

- l'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif qui aboutissent à des processus analogues de fermentation intestinale de sucres.

Cette analogie nous conduit à les étudier rapidement, avant d'envisager directement les problèmes de diagnostic.

L'intolérance au lactose :

- présentée par Durand (1958) étudiée par la suite par Holzel-Weijers - associant à un caractère familial récessif une diarrhée chronique avec hypotrophie et ballonnement abdominal, les selles étant acides, riches en acide lactique.

Mais il faut noter, danc ce cas, un début néonatal, même si l'enfant est au sein - une lactosurie, s'accompagnant souvent d'atteintes tubulaires avec protéinurie - la fréquence des vomissements, qui peuvent d'ailleurs résumer la symptomatologie.

Des formes mineures, et souvent retardées, peuvent toutefois faire errer le diagnostic.

La suppression du lait, et l'épreuve au lactose permettent de conclure.

- L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif.

Ces sucres sont des aldoses (glucose et galactose), ce qui entraîne une intolérance aux polyholosides les libérant par hydrolyse = amidon, dextrines, maltose, lactose et à moindre degré : saccharose (moins bien supporté si on lui adjoint de l'invertase, qui accélère la production du glucose, la rapidité de libération de l'aldose semblant jouer un rôle important.

Le tableau clinique sera le même que celui de l'intolérance au saccharose.

Son diagnostic repose sur le fait que, seul le fructose est bien toléré - son traitement en découle directement.

Cette étude a été effectuée par Lindqvist - Etienne - Laplane et Polonovski depuis 1962.

Ces auteurs ont récemment suggéré d'utiliser, dans toutes les diarrhées chroniques du nourrisson, pour régime de base =

- fructose,
- huile d'olive,
- hyperprotidine,
- carotte,

et de leur substituer l'un des éléments par celui à tester en préférence, ce qui permettrait d'élaborer un diagnostic rapide, par des méthodes peu nocives.

*
* *

N us avions en vue, jusqu'ici, uniquement les intolérances congénitales au saccharose.

A côté, en effet, de telles intolérances qui paraissent constitutionnelles, il en existe, ayant un caractère provisoire, assurément beaucoup plus communes, et banales. Mais devant une diarrhée, qui ne cède pas à un traitement standard (pectines additionnées de sucre), on devra alors y penser.

Nous venons d'en avoir la preuve à plusieurs reprises.

1 - Ainsi chez l'enfant Didier D..., âgé de 5 mois, qui nous est adressé pour une diarrhée avec déshydratation.

Aucun antécédent notable jusque là. Il recevait, en outre, 5 biberons de lait de vache, normalement sucrés.

Il présente à l'entrée, malgré la déshydratation, un poids de 6 kg,280 (pour un poids de 3 kg,200 à la naissance).

Une perfusion veineuse est pratiquée, suivie d'un régime à base d'Elonac 3 % sucré à 5 %. On reprend ensuite le lait à doses progressives.

A partir de 8 % de lait sucré, les selles redeviennent liquides, et l'enfant est anorexique, sans qu'on puisse trouver, pour expliquer ce fait, une infection entérale ou parentérale. Cependant la remise à la seule poudre de carotte sucrée n'améliore pas le transit, et l'enfant, qui avait pris 340 g sous perfusion, les reperd progressivement.

C'est alors, que le sucre est supprimé de l'alimentation - Aussitôt, les selles sont plus belles. Le lait concentré non sucré est très bien toléré, mais la courbe de poids ne s'élève qu'à partir du moment où l'on ajoute 9 g de glucose par jour. C'est alors une montée très nette, et en 2 jours, l'enfant reprend 430 g.

2 - Dans un autre cas, chez un enfant d'un an, nous avions vu la diarrhée persister malgré un régime de gelopectose à 3 % sucrée à 5 %, ceci, jusqu'à ce que le sucre ait été supprimé des biberons. En même temps, l'enfant se met à boire, alors qu'il était anorexique.

3 - Un 3e cas, Agnès M... nous a posé un problème analogue.

Cette enfant de 7 mois, d'une famille d'allergique eczémateux et asthmatique, présente, elle-même, des lésions d'eczéma ; elle est nourrie à la farine de soja, légumes, viande, fruits, fromage.

Elle est adressée pour un état toxique, dû à des vomissements, et à une diarrhée, que n'a pas jugulée le régime d'Elonac, sucré modérément.

Le lendemain de son arrivée, une perfusion s'avère nécessaire. La reprise de l'alimentation par la carotte n'est pas tolérée. Aucune explication valable n'est retrouvée. Il n'existe pas d'infection.

La suppression du sucre est alors tentée, et immédiatement, les selles sont correctes. Le lait gloria est alors bien supporté. Nous parvenons ultérieurement à faire tolérer un régime de deux biberons de Blédine, glucose, deux Végélact et une purée.

Donc des faits indiscutables d'intolérances transitoires au sucre. Ce qui nous a frappé c'est :

- la rapidité avec laquelle les troubles digestifs guérissaient par la suppression du saccharose,

- la difficulté à faire prendre du poids, sans adjonction de sucre, et l'intérêt de donner un autre sucre, comme le glucose.

Il résulte, de ce qui précède, que le problème du diagnostic pratique se posera ainsi :

Devant une diarrhée, reconnue acide, grâce aux papiers à indicateur coloré, on pratiquera :

- un interrogatoire, ayant trait aux divers régimes proposés, au contexte diététique souvent évocateur du début de la diarrhée, à d'éventuelles notions héréditaires d'accidents semblables. Cet interrogatoire est vraiment le point essentiel, à telle enseigne que, lors de notre 2e cas, devant ce bébé adressé pour déshydratation, par diarrhée chronique, le diagnostic d'intolérance au saccharose était évoqué au bout de 5 minutes, et confirmé par la suite.

- une coproculture, qui permettra de donner la part revenant à l'infection :

  - surinfection banale d'une intolérance sucrée,
  - intolérance sucrée secondaire à une infection entérale.

- une mise au repos du tube digestif d'abord par une perfusion veineuse si la déshydratation est notable, ensuite éventuellement, suivant les principes de Laplane et Polonosvki, à l'aide du régime à base de fructose à 7 %, hyperprotidine et huile d'olives adapté à l'âge.

Si, entre temps, la coproculture s'avère positive à un germe pathogène, un traitement adapté à l'antibiogramme sera associé.

Lorsque l'état de l'enfant sera devenu satisfaisant, il est alors permis de tester la tolérance des sucres incriminés de manière à établir s'il s'agit d'une intolérance au saccharose, d'une intolérance au lactose, ou aux sucres à transfert actif, la normalisation du transit digestif, permettant alors d'éliminer les intolérances secondaires non congénitales.

L'interrogatoire de la mère aura, le plus souvent, fourni de précieux renseignements, concernant le contexte du début des troubles, nous permettant de juger, en particulier, de la tolérance du régime lacté maternel, s'il y a eu lieu.

Lorsqu'aucun élément ne permettra de s'orienter, la plus grande fréquence de l'intolérance au saccharose fera tester ce sucre en premier, par une épreuve de charge de 2,5 g/kg. Nous serons alors dans des conditions très appréciables pour donner toute sa valeur à la courbe plate d'hyperglycémie, et au dosage élevé de l'acide lactique fécal. Une poussée diarrhéïque sera en outre notée.

Après un court délai, une nouvelle substitution du fructose par du glucose, cette fois, sera réalisée, et mettra en évidence la parfaite tolérance de ce sucre.

Au besoin, un test au saccharose, additionné d'invertase (25 mg/kg), pourra apporter la preuve de l'insuffisance enzymatique.

Reste, le diagnostic de l'intolérance au saccharose ayant été établi, celui d'éventuelles intolérances associées.

A distance d'une épreuve de charge, on pourra ainsi entreprendre un test au palatinose, ou aux 1-6 alpha oligosaccharides, qui permettra d'évaluer la fonction isomaltase.

Une épreuve au maltose peut ensuite alors être pratiquée, dans le cas d'altération de la fonction isomaltase. Une courbe plate témoignera de l'importance quantitative du déficit enzymatique global maltase-isomaltase, problème que nous allons développer au chapitre suivant.

Pour conclure sur le problème du diagnostic, il est des cas encore assez nombreux, ou le contexte du sevrage, contemporain du début des troubles, peut permettre, pratiquement, sans aucun moyen de laboratoire, de conclure par simple suppression du saccharose, les selles se normalisant en 36 h. Toutefois, dans beaucoup de cas une attitude plus scientifique s'avère nécessaire, consistant à prescrire un régime à base de fructose, permettant ainsi de tester les sucres d'une manière plus valable.

F - LES PROBLEMES PATHOGENIQUES

Le point de départ, actuellement admis pour expliquer l'intolérance au saccharose est un déficit enzymatique, empêchant l'hydrolyse de ce sucre, et son dédoublement en glucose et fructose.

Cette conception est venue très naturellement à l'esprit des premiers auteurs (Weijers, Prader et Auricchio), grâce aux notions déjà connues sur le déficit enzymatique à l'origine d'autres intolérances alimentaires.

- En 1954 : les troubles enzymatiques des glycogénoses étaient précisés, alors que le syndrome clinique était connu depuis 1920.

- En 1956, KALCKAR démontrait le mécanisme de la galactosémie, dont les traits essentiels, étaient décrits dès 1908 (Reuss). La symptomatologie de cette maladie, qui a un caractère familial dans la moitié des cas, étant due à l'accumulation du galactose-1-phosphate, par blocage métabolique dû au déficit en un enzyme la galactose-1-phosphate-URIDYL-transférase - (Julien-Marie, Roger, Lestradet), le métabolisme du galactose ne pouvant ainsi rejoindre celui du glucose.

- Plus intéressante encore était, sur le plan qui nous intéresse, la découverte de l'intolérance au fructose, que Chambers et Pratt décrivaient, en 1955, chez une femme de 24 ans sous le nom "d'idiosynchrasie au fructose".

Surtout, Froeschet Prader en étudiaient, en 1959, 33 cas répartis dans onze familles.

Leurs études enzymatiques ont porté sur des prélèvements hépatiques.

Cette enzymopathie paraît, relativement fréquente, comme semblent le montrer les nombreuses publications de ces dernières années (H. Wolff de Mannheim - H. Baitsch de Freiburg - R. Dubois, M. Lelong en observent deux cas en un an - R. Sacrez).

L'ensemble des troubles observés est dû également à un blocage métabolique du fructose sous forme de fructose-1-phosphate, transformé normalement par une fructaldolase au niveau du foie.

Cette accumulation de fructose-1-phosphate entraîne le plus souvent, et à des degrés divers :

1 - des vomissements, également déclenchés par l'ingestion du fructose.

2 - une hépatomégalie

3 - un retard staturo-pondéral

4 - des crises hypoglycémiques, en rapport avec l'ingestion de fructose, dues à l'inhibition de l'hexokinase et de la phosphoglucomutase.

Au point de vue biologique on note :

- une fructosurie avec protéinurie et hyper-amino-acidurie.

Le diagnostic sera établi par un test de charge au fructose prudent, qui montrera, outre la fructosurie et l'hypoglycémie, l'absence d'élévation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique, ainsi que la chute du phosphore inorganique.

On peut rapprocher de cette maladie un trouble enzymatique à la limite du pathologique : la fructosémie congénitale, due à un déficit en fructokinase, ne permettant pas la transformation du fructose en fructose-1-phosphate.

- En 1958 Durand présentait la première observation d'intolérance au lactose, puis Holzel, Schwarz et Sutcliffe, en France, Jeune et Charrat précisaient les caractères cliniques, biologiques et pathogéniques de cette intolérance, la rapportant à un déficit en une hydrolase intestinale, la lactase dédoublant le lactose en deux hexoaldoses = le glucose et le galactose.

- Ainsi, en 1960, il était normal, dans ce contexte, d'évoquer un déficit d'hydrolyse devant les premiers cas, observés par Dicke, Weijers, Prader et Auricchio, d'intolérance au saccharose, caractérisés comme dans

l'intolérance au lactose par une diarrhée acide de fermentation. Ces auteurs devaient avoir, toutefois, le mérite de mettre en évidence, d'emblée, la complexité du déficit enzymatique par la mauvaise tolérance associée de l'amidon et du maltose (pour le premier cas de Weijers) et, Auricchio montrait, d'autre part, l'intérêt du test au palatinose.

Le Suédois Dahlquist devait rapidement faire avancer le problème par ses études remarquables sur l'intestin du porc et l'intestin humain sain, prélevé chirurgicalement.

Il devait ainsi préciser chacune des activités enzymatiques différenciées par électrophorèse, précipitations, inactivations, chromatographie. Il distingue, ainsi, dans la muqueuse intestinale de l'homme normal un certain nombre d'hydrolases :

1 - une betagalactosidase : la lactase hydrolysant 100 % de lactose, ainsi que le cellobiose.

2 - 5 alphaglucosidases

a - une trehalase, hydrolysant le tréhalose de peu d'intérêt

b - un "complexe maltase"

(- une maltase Ia ou isomaltase hydrolysant
(100 % d'isoma ltose
(50 % du maltose
(25 % du palatinose.
(
(- une maltase Ib ou invertase
(
(hydrolysant 100 % de saccharose
(25 % du maltose.
(
(- une maltose II, hydrolysant 15 % du maltose
(
(- une maltose III, hydrolysant 10 % du maltose.

Il semble, en fait, après les travaux presque concomitants de Semenza et Auricchio, qu'il existerait deux enzymes à activité invertase en plus de leur activité maltase. Nous garderons toutefois la terminologie de Dahlqvist.

I - QUELS SONT LES PHENOMENES PHYSIOLOGIQUES REPONDANT AU SYNDROME CLINIQUE et BIOLOGIQUE DE "L'INTOLERANCE ISOLEE" au SACCHAROSE ?

Nous avons colligé douze cas d'intolérance clinique isolée à ce sucre (Weijers, Auricchio, Grenet, Lestradet, Pena, Jensen -, François -, Gorouben -, Dubois, Jeune -, Fontan).

La symptomatologie de ces cas peut d'expliquer ainsi :

- la diarrhée, pour Durand et Lestradet, s'expliquerait, en grande partie, par la seule pression osmotique du saccharose du saccharose non hydrolysé, présent en abondance dans la lumière intestinale.

Cette accumulation d'hydrates de carbone entraînerait également une prolifération bactérienne, avec développement de germes iodophiles (B.Bifidus), de streptocoques. Ces germes provoqueraient une fermentation du saccharose avec formation d'acides organiques (acide acétique, acide lactique).

Cette acidité peut être masquée, dans le cas où le déficit d'hydrolyse est discret, par une absorption, et une neutralisation partielle de ces acides, dans le grêle et le colon (Zittoun).

Mais si cette acidité est importante, comme c'était le cas pour les douze observations notées ici, il s'en suit une augmentation du péristaltisme, avec accélération du transit, excrétion de liquide et de mucus par l'épithélium (Weijers) - Tous ces phénomènes aboutissent ainsi à une diarrhée liquide, mousseuse, acide, riche en acide lactique, irritante pour l'épiderme.

L'abondance même du saccharose dans la lumière intestinale explique que la totalité de ce sucre ne subit pas, le plus souvent, la fermentation. Son élimination fécale est notée dans 5 cas sur 12.

Ce saccharose peut subir dans la lumière intestinale, en partie, une hydrolyse grâce aux saccharases bactériennes, donnant ainsi naissance à des sucres réducteurs (glucose et fructose).

En outre, l'absence d'hyperglycémie après ingestion de saccharose s'explique évidemment par la non-formation de glucose, du fait du déficit d'hydrolyse du disaccharide.

II - LE PROBLEME DES INTOLERANCES ASSOCIEES

Mais, plus de la moitié des observations de la littérature ont trait à des cas moins purs, où le saccharose n'est pas le seul sucre mal toléré. Il convenait de confronter ces cas avec les études enzymatiques de Dahlqvist.

1 - "L'intolérance isolée au saccharose" correspondrait, ainsi, à un déficit isolé en maltase Ib - l'hydrolyse du maltose étant assurée suffisamment par les autres maltases. L'activité isomaltase, objectivée par la tolérance clinique au dextrine-maltose, à l'amidon semble, elle, intacte.

En fait la tolérance biologique au palatinose, ou aux 1-6 alpha oligo saccharides, semble toujours diminuée en cas d'intolérance au saccharose. Il n'existait pas d'hyperglycémie après ingestion de ces sucres dans tous les cas où ils ont été testés (sauf observation de François) ; on peut conclure à un déficit fruste en maltase Ia.

2 - L'intolérance au saccharose et à l'isomaltose

Cette association fut retrouvée 12 fois, impliquant ainsi un déficit en maltase Ia et maltase Ib - Dans 9 cas elle était décelée cliniquement par une mauvaise tolérance de l'amidon (farines) ou du dextrine-maltose (nutromalt). Il semble que cette tolérance soit d'ailleurs variable avec la provenance de l'amidon, ainsi le riz, puis la pomme de terre serait mieux toléré que le froment puis le tapioca.

Cette intolérance serait probablement parallèle à la richesse en liaisons 1 - 6 reliant les glucoses, donc à la richesse en unités isomaltose (5 % environ) (Auricchio et Prader). Rappelons, à ce sujet, que le palatinose ne comporte que des liaisons 1-6 entre glucose et fructose, et qu'il est cliniquement souvent mal toléré, même chez le sujet normal. L'intérêt de son test est lié à celui de sa courbe d'hyperglycémie, relative à celle du témoin sain. Elle fut retrouvée plate, avec tolérance subnormale de l'amidon (normale cliniquement), chez 2 cas d'Auricchio et Prader, chez 3 cas de Gorouben - avec tolérance normale chez deux cas de Gorouben.

Il semble donc que cette épreuve soit propre à apprécier les déficits discrets en isomaltase, qui accompagneraient en fait toujours l'intolérance au saccharose, l'intolérance isolée à ce sucre n'existant que cliniquement.

Dans la majorité de ces observations, on notait une parfaite tolérance clinique et biologique du maltose, s'expliquant, suivant le schéma de Dahlqvist, soit par une activité maltasique suffisante des maltases II et III, soit, ce qui semble plus probable, par une action d'addition des différentes maltases, en trop faible quantité pour exprimer leur pouvoir propre (isomaltase ou invertase).

3 - L'intolérance au maltose

- n'a jamais été observée à l'état isolé. Elle semble impliquer obligatoirement l'intolérance clinique au saccharose, à l'amidon, dextrine-maltose, donc l'altération des fonctions isomaltase et invertase.

Elle est rare. Nous ne l'avons en effet retrouvée que deux fois cliniquement (observations de Rey et Frézal et de Bach), et confirmée biologiquement. Nous avons noté toutefois deux observations où cette intolérance n'était qu'infraclinique = courbe plate d'hyperglycémie après absorption de maltose (1er cas de Weijers, 1er cas de Gorouben). Dans ces cas il s'agirait ainsi d'un déficit global du "complexe maltase", (maltases Ia, Ib, II et III). Les cas infracliniques correspondraient à la présence d'une faible quantité du "complexe maltase".

III - LE PROBLEME DE L'ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE, chez chacun des sujets intolérants commence à devenir plus clair, du fait que nous possédons déjà un certain recul depuis les premières publications de Weijers, d'Auricchio et Prader, mais aussi grâce à l'étude d'observations diagnostiquées rétrospectivement, à la notion d'intolérance infraclinique (acide lactique fécal-tests de charge), et aux recherches familiales. Déjà, au bout de quelques mois, Weijers signalait une nette amélioration de la tolérance du maltose, et de l'amidon chez sa première malade.

Prader et Auricchio étudiaient également sous cet angle leurs 5 cas, ainsi que leur famille respective.

Leur 1er cas, diagnostiqué à l'occasion de la reconnaissance de l'intolérance chez sa soeur, a vu progressivement son état général s'améliorer avant l'âge de deux ans avec une raréfaction nette de la diarrhée et une croissance normale, malgré un régime non adapté, puisque le diagnostic ne fut porté qu'à l'âge de 3 ans ; à 4 ans persistait l'intolérance majeure saccharose et palatinose.

- Leur 3e cas présentait au sevrage une intolérance clinique au dextrine-maltose et saccharose, entraînant une certaine hypotrophie.

Revu à l'âge de 4 ans, il ne présentait plus qu'une intolérance infra-clinique au saccharose et clinique au palatinose, le maltose étant bien toléré. Sa croissance était normale.

- Leur 5e observation met en évidence qu'à l'âge de 22 mois il ne subsiste qu'une intolérance purement biologique au dextrine-maltose, mal toléré cliniquement dans la première enfance, saccharose et palatinose restant cliniquement mal tolérés.

La première observation de J.C. Gorouben, et Kaplan met en évidence du 15e au 18e mois une normalisation progressive de la tolérance clinique des farines (riz en premier, tapioca en deuxième).

Leur 2e observation mérite d'être rappelée ici, car elle est celle d'un enfant qui présentait à 6 ans 1/2 une intolérance clinique au saccharose, et biologique au palatinose.

Leur 4e cas présente à 7 mois et demi une intolérance nette au saccharose, au tapioca et au palatinose. La tolérance au tapioca se normalise en quelques mois.

Leur 5e cas montre également, à 16 mois, une normalisation de la tolérance du tapioca, qui était, à 4 mois, mal supporté.

Rappelons, que dans nos propres observations, en utilisant uniquement les notions fournies par la clinique, nous avons eu l'impression que l'intolérance au saccharose n'était pas isolée.

- Phil. D... (Obs. n° 1) ne supportait pas parfaitement le dextrine-maltose. Avec le lait Alma dextri-maltosé, les selles n'étaient pas liquides, mais molles.

Muriel V... (obs. n° 2) n'a pas toléré le tapioca à partir d'une dose de 6 c à c par jour. L'ultra-fine riz donnait, également, rapidement des selles molles.

Enfin, notre dernière observation, Eric V..., son frère, qui a des selles liquides avec le sucre, a des selles molles avec le dextrine-maltose,

alors qu'elles sont belles quand il n'y a ni sucre, ni dextrine-maltose. Quant à la durée de l'intolérance, nous avons déjà souligné qu'elle s'atténuait notablement entre 12 et 18 mois dans les deux cas, observés avec un certain recul.

Par contre, a été assez rapidement supportée la purée de pommes de terre, dans ces deux cas.

AU TOTAL, il semble que la complexité de l'intolérance ait tendance à diminuer avec l'âge ; ainsi, une intolérance au maltose n'est, en général, observée que dans les tous premiers mois, ne dépassant pas 18 mois.

Disparaîtrait, ensuite, l'intolérance aux produits contenant de l'isomaltose dans l'ordre inverse de leur richesse en ce sucre (liaisons 1-6) = riz, pommes de terre, froment, tapioca.

Ne subsisterait, alors, qu'une intolérance au saccharose, et à l'isomaltose (ou au palatinose). Enfin, seul le palatinose serait mal toléré.

Il existerait, donc, ainsi un ordre de normalisation des tolérances avec l'âge, entraînant la notion de maturation enzymatique progressive, que l'on peut rapporter, si l'on reprend le schéma de Dahlqvist, à une augmentation globale progressive de sécrétion du "complexe maltase"

- Le schéma suivant résumera cet aspect évolutif de la question =

- STADE I	= intolérance à	(maltose (dextrine-maltose (palatinose (saccharose	18 mois	
- STADE II	= intolérance à clinique	(dextrine-maltose (palatinose (saccharose	4 ans	(?)
- STADE III	= intolérance à clinique	(saccharose (palatinose	13 ans	(?)

- STADE IV : intolérance clinique au palatinose.

Il est intéressant de noter, qu'entre chacun de ces stades d'intolérance clinique, une intolérance purement biologique fait la transition.

La référence au schéma des alpha glucosidases de Dahlqvist montrera que :

- au stade I = l'addition des 4 maltases n'est pas encore suffisante pour hydrolyser le maltose.

- au stade III = la quantité d'isomaltase est suffisante pour hydrolyser l'isomaltose de l'amidon, et des dextrines, mais insuffisante pour que le palatinose, ou l'isomaltose pur soient tolérés.
Le taux de maltase Ib est encore insuffisant pour agir sur le saccharose, d'une manière efficace.

- au stade IV = seul le Palatinose, surchargeant en liaison 1-6, est mal toléré, du fait du déficit en isomaltase.
Ce sucre est intéressant à tester, en particulier, dans les familles d'intolérants, permettant un diagnostic rétrospectif d'intolérance au saccharose.

Cette interprétation dynamique de la maladie paraît tout à fait s'accorder avec les observations de Dahlqvist sur la préparation d'intestin du porc et les études enzymatiques chez l'homme, mettant en évidence le taux normal très faible des maltases à la naissance, devenant celui de l'adulte en quelques semaines.

De ce qui précède, il semble découler qu'il est préférable de substituer à la terminologie d' "intolérance au saccharose", celle "d'intolérance au saccharose et à l'isomaltose", la première ne se voyant jamais à l'état isolé.

IV - L'étude des diverses observations a, en outre, montré le caractère fréquemment familial de ce retard de maturation.

Douze observations ont été retrouvées, ne présentant aucun contexte familial évocateur, mais la description récente du syndrome d'intolérance au saccharose - isomaltose ne permet, au moins pour ce qui concerne les parents, que des hypothèses étiologiques qui, souvent, sont toutefois très évocatrices, surtout lorsque le sevrage a été incriminé, et lorsque plusieurs cas familiaux de diarrhée chronique ont été relevés dans une lignée.

Il se trouve aussi que la pathologie de leur petite enfance reste très souvent peu présent à la mémoire des parents d'intolérants que, d'autre part, l'allaitement maternel était à la fois plus fréquent, et plus prolongé qu'actuellement, qu'enfin il est difficile de faire admettre à la famille la pra-

tique d'examens de tolérance chez des sujets bien portants, la surveillance des enfants intolérants, étant déjà fort difficile.

Nous relevons ainsi :

- la soeur du cas 3 de Weijers, présentant encore à 13 ans, une intolérance clinique au saccharose (comme son frère diagnostiqué à 1 an).

- Le 1er cas d'Auricchio et Prader et diagnostiqué à 2 ans (stade II à IV) à la suite du diagnostic porté, chez sa soeur de 7 mois, d'intolérance au stade II (2e cas).

La branche paternelle a été étudiée sous cet angle sur cinq générations = 5 hommes et 2 femmes présentaient une diarrhée chronique dans leur petite enfance. Le père et deux cousins des enfants tolèrent toutefois parfaitement saccharose et palatinose.

- le frère du 4ecas de Auricchio (intolérant stade II) présente, à l'âge de 5 ans, une intolérance infraclinique au saccharose (ancien stade II).

5 cas de diarrhée chronique sont relevés dans la lignée paternelle, avec intolérance clinique au palatinose chez le père.

- de nombreux auteurs ont noté également des antécédents familiaux (Chaptal - François - Fournier - Gorouben).

- Jusqu'à ces dernières semaines, nos cas paraissaient isolés, mais coup sur coup nous avons découvert une intolérance au saccharose chez un dernier né de chacune des deux familles.

- Le peu de recul ne nous met pas encore à même de juger du caractère récessif (Lelong, Clément, Frézal), où dominant (Auricchio) de cette intolérance.

Il est probable qu'un gène autosomique (le sexe ne semble pas lié) commande au "complexe maltase" (ou même pour toutes les alpha - glucosidases), et que pour de nombreux cas, il s'agit de mutation génique vraisemblable, expliquant l'apparition dans une lignée de ce retard de maturation enzymatique. La notion même de "retard héréditaire de maturation" reste toutefois peu satisfaisante...

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'une absence congénitale des maltases, l'hydrolyse des sucres étant assurée progressivement plus ou moins complètement :

- soit par une voie détournée enzymatique purement hypothétique,

- soit par une action de digestion-absorption, se produisant grâce aux bactéries au niveau du côlon.

L'étude quantitative des enzymes intestinaux, sur prélèvement biopsique, chez des intolérants en amélioration spontanée permettrait sans doute de trancher le problème.

V - QUELLES PREUVES DE CE DEFICIT EN HYDROLASES POSSEDONS-NOUS ?

Outre les références aux travaux sur muqueuse saine de Dahlqvist, l'école d'Utrecht nous a fourni les preuves indirectes :

- l'absorption de saccharose est suivie d'une élimination fécale de saccharose importante (donc non hydrolysé), d'une absence d'hyperglycémie, témoin de la digestion-absorption.

- les composants du saccharose (glucose et fructose), administrés en quantité égale dans les mêmes proportions que le saccharose, donnent lieu, eux, à une flèche normale d'hyperglycémie (dans des conditions expérimentales correctes), donc subissent une digestion-absorption normale.

- Enfin, Weijers et coll. nous ont fourni la preuve directe du déficit en invertase, lorsqu'ils ont normalisé la tolérance du saccharose, au point de vue clinique et biologique, par l'adjonction à ce sucre, d'invertase.

- Nous-même, chez Muriel V... (Obs. n° 2), nous pu constater que l'addition de saccharase au biberon, il est très vrai très modérement sucré, ne s'accompagnait pas de diarrhée. Lorsque nous avons ajouté la saccharase à la soupe de carottes, l'acidité lactique fécale redevenait normale, mais le déficit enzymatique était encore démontré de la manière la plus directe grâce aux travaux de A. Rubino, J. Rey, J. Jos, et S. Auricchio, qui ont introduit, grâce à la biopsie-aspiration par sonde de Brandborg, l'aspect quantitatif du déficit.

Cette étude a été pratiquée sur un enfant de 6 mois, intolérant clinique au saccharose, dextrine-maltose et palatinose. Avec le maltose, cliniquement bien toléré, il existait une flèche d'hyperglycémie à 0,43 g/l, donc subnormale.

Le prélèvement de muqueuse a été pratiqué au niveau du 4e duodénum chez cet enfant au stade II :

L'aspect histologique (C. Nezelof) était normal. L'activité saccharasique, et isomaltasique était quasi nulle, l'activité maltasique réduite au 1/20e de la normale ; l'activité lactasique était normale (voir tableau).

Ces données permettraient donc de confronter clinique, et tests de surcharge avec l'activité disaccharasique prise sur le vif. Des mélanges d'homogénat de muqueuse saine avec cette muqueuse déficitaire ne faisait pas, en outre, conclure à une éventuelle substance inhibitrice d'enzyme.

Enfin, il était intéressant de noter que 5 % du taux normal de maltase était capable d'hydrolyser convenablement le maltose.

	siège	nombre de cas	maltose	isomaltose	saccharose	lactose
Témoins	2e portion Duodénum	1	335	90	78	41
	Jéjunum	10	593 (310-1120)	159 (65-268)	173 (70-325)	107 (39-258)
sujet intolérant	4e portion Duodénum	1	24	3,5	3	28

Nous pouvons regretter, toutefois, que les témoins soient adultes, et espérer de nouvelles études comparatives sur prélèvement biopsique.

*
* *

VI - LE PROBLEME DES RAPPORTS DE L'INTOLERANCE au SACCHAROSE - ISOMALTOSE avec la MALABSORPTION INTESTINALE

Nordio semble avoir été le premier à constater un certain déficit de l'absorption, strictement en période diarrhéïque, objectivé pour son cas par une altération transitoire du test au xylose (4,2 % en phase diarrhéïque, 20,8 % en dehors). Il n'existait pas alors de stéatorrhée.

Grenet et Lestradet notaient également la difficulté qu'ils avaient pour obtenir une hyperglycémie, lors de tests au glucose effectués en période diarrhéïque.

Rey, Frézal et Long, dans le même temps, mettaient également en évidence, dans le cas rapporté ici, des troubles nets de l'absorption en période diarrhéïque :

- perturbation nette des épreuves au xylose et au lipiodol.

- stéatorrhée de 4 à 6 g par jour avec abaissement du coefficient d'absorption des graisses.

- enfin, et surtout un prélèvement biopsique montrait un aspect de la muqueuse, rappelant celui de la maladie coeliaque avec écrasement des villosités, mais zone de Lieberkühn normale, l'épithélium restant toutefois indemne, et guérissant en moins de deux mois.

Etait intéressante, dans ce cas, la persistance de l'absence d'hyperglycémie après ingestion de glucose, en dehors de toute diarrhée, pendant 6 semaines.

Les observations de François, Bertrand, Chaptal, et les premiers et 4e cas de Gorouben, Weill et Kaplan montraient également un déficit d'absorption des graisses, ou du xylose.

L'importance de ces phénomènes a été jusqu'à conduire Weill et Kaplan à incriminer cette malabsorption dans l'intolérance à l'amidon, vue chez les sujets intolérants au saccharose.

Il semble, en fait, que les modifications structurales histologiques transitoires, observées, soient secondaires à l'intolérance au saccharose, que les phénomènes de malabsorption soient dus à un certain nombre de facteurs =

- accélération du transit par hyperpéristaltisme.

- abaissement du pH,
- hypersécrétion du mucus.

Les deux premiers facteurs jouent un rôle déterminant dans l'absorption intestinale des sucres à transfert actif, et il est probable que des phénomènes ioniques, qui nous échappent encore, jouent un rôle important dans l'absorption des oses au cours de ces diarrhées de fermentation.

Il est intéressant de rapprocher de ces problèmes celui de la sprue, au cours de laquelle on observe un déficit global des hydrolases intestinales, lactase comprise, ce qui n'a jamais été observé au cours des investigations faites pour des intolérances au saccharose.

Cet aspect de lésion temporaire de la muqueuse intestinale fait apparaître, à nouveau, l'intérêt que peut présenter un régime de mise au repos du grêle, en attendant de pratiquer des tests de surcharge, le fructose, sucre à transfert passif rapide, paraissant le sucre le mieux toléré dans ces conditions.

Enfin, rappelons à l'inverse, l'éventualité d'une mauvaise tolérance passagère du saccharose, dans les suites immédiates des gastro-entérites aiguës importantes. Nous en avons rapporté 3 observations.

EN SOMME, il semble bien s'agir, pour expliquer ces intolérances, d'une absence d'invertase, ou plus exactement d'une insuffisance de "complexe maltase", et d'un retard prolongé de son apparition.

On ignore à quoi est due cette apparition retardée. Il n'est pas sans intérêt, à ce propos, de relater des travaux récents, expérimentaux de Ruth Doell, et Norman Kretchmer. Ils montrent comment, chez les rats, l'invertase, qui apparaît normalement au 18e jour, peut être détectée beaucoup plus tôt par injection d'hydrocortisone I.M. à 50 mg/kg (ou d'A.C.T.H.). Les auteurs remarquent que chez le porc, le rat, la souris, la lactase est active à la naissance, alors que l'activité de l'invertase apparaît plus tardivement.

Chez l'homme, au contraire, lactase et invertase sont actives dès la naissance.

Dans cette optique, et autant qu'on puisse passer du rat à l'homme, il pourrait être intéressant de savoir si l'activité cortisonique est déficiente chez les sujets présentant un déficit en invertase.

C'est évidemment là une hypothèse toute gratuite, et il est probable que bien d'autres facteurs, inconnus actuellement, peuvent jouer pour retarder l'apparition de certains enzymes.

G - LE PROBLEME THERAPEUTIQUE

A - Le traitement de l'intolérance au saccharose est, par définition essentiellement une question de diététique.

Il sera cependant variable, suivant que l'enfant est vu peu de temps après le début de la diarrhée, ou au contraire plus ou moins tardivement alors que les troubles dyspeptiques ont entraîné une déshydratation, et une dénutrition accentuées.

Ces modalités peuvent également changer, suivant que l'intolérance est cliniquement isolée, ou associée à une intolérance au maltose.

1 - DANS LES CAS LES PLUS SIMPLES : (malades vus assez précocement avant déshydratation importante et dénutrition accentuée), le traitement s'appuie sur la bonne tolérance habituelle de la soupe de carottes, et la possibilité de faire supporter un lait non sucré, une fois les selles revenues à la normale. Dans ces cas, le schéma est simple :

- 1er temps : soupe de carottes ou dilution de poudre de carottes non sucrée.
- 2e temps : une fois les selles devenues fermes, additionner la carotte de doses progressives d'un lait non sucré.

Nous avons, pour notre compte, utilisé le lait Gloria aux doses croissantes de 5 % à 45 %, en augmentant tous les jours la concentration.

Nous avons observé une bonne tolérance du régime et une reprise rapide de la croissance. Au bout d'un certain temps, celle-ci s'arrête et il devient nécessaire d'ajouter du glucose. Il suffit de 3 % de glucose pour assurer une courbe de poids satisfaisante.

C'est ainsi que chez Philippe D..., après un gain de 770 g, dans les 3 semaines qui suivent la suppression du saccharose et malgré des selles normales nous constatons que, le mois suivant, l'enfant prend seulement 250 g. L'adjonction d'une dose modeste de glucose (9 g par jour) suffit à faire prendre à l'enfant en 11 jours 540 g.

2 - DESHYDRATATION GRAVE

En fait, très souvent, les nourrissons sont examinés alors que la diarrhée est installée depuis plusieurs semaines. De nombreux essais diététiques ont été faits sans résultats.

C'est, fréquemment, à l'occasion d'un épisode de déshydratation grave que le bébé est envoyé à l'hôpital.

Dans ces cas, une réhydratation d'urgence s'impose.

Une perfusion de sérum glucosé, additionné pour 500 ml de 2 à 4 g de NaCl, sera posée.

Au bout d'un jour ou deux, l'enfant a changé d'aspect. Il est réhydraté. Nous pensons alors qu'on peut agir de la façon suivante :

1er cas : l'état général est assez satisfaisant après la perfusion on agira alors comme nous l'avons dit, il y a un instant :

- administration de soupe de carotte ou poudre d'élonac non sucré et, si les selles redeviennent fermes, essai de lait concentré non sucré à doses progressives,

- puis, adjonction du glucose, en commençant par 1-2- 3 %, ou bien, on peut retarder l'administration de glucose au moment où la courbe de poids cesse d'être ascendante.

Cette technique est celle que nous avons utilisée dans nos deux premiers cas. Il s'agissait de bébés qui, tous les deux étaient arrivés très déshydratés et dénutris. De plus, dans la première observation nous avions tâtonné un mois avant d'envisager le diagnostic, et nous avions été amenés à installer trois perfusions successives.

Cependant, par ce système diététique très simple, nous avons obtenu un résultat très satisfaisant.

2e cas : il peut arriver, cependant, que le degré de la dénutrition, ou l'importance des lésions de la muqueuse digestive, chez un enfant atteint d'une telle diarrhée chronique, ne permettre pas une tolérance progressive au lait.

On serait alors dans l'impossibilité de lutter contre la dénutrition. Aussi certains proposent-ils de donner pendant plusieurs semaines, s'il le faut, à l'enfant un régime à base de soupe de carottes, d'hydrolysat de protéïnes, auquel on adjoint le sucre qui a le plus de chance d'être toléré, c'est-à-dire, le fructose parce que sucre à transfert intestinal passif.

On peut ainsi préparer des biberons comportant pour 100 g :

- soupe de carottes 35 g
- hyperprotidine 5 g
- fructose 5 g

Puis, au bout de quelques jours, on y introduit progressivement pour remplacer les matières grasses un peu d'huile d'olives en commençant par 1 g, et en augmentant jusqu'à 2 - 3 g.

Ce régime apporte une valeur calorique suffisante pour gagner du temps, permet une reprise de la croissance, et ensuite, la reprise progressive du lait.

C'est au moment où la nutrition est rétablie qu'on tentera de faire des épreuves d'hyperglycémie provoquée, pour ne pas risquer de déclencher une diarrhée grave, dont on ne serait pas maître.

EN DEFINITIVE : la diététique suffit et, a d'autant plus de chance d'être simple que les cas seront détectés précocement. Il est probable que, dans l'avenir, cette notion d'intolérance au saccharose devenant familière, ou l'attention étant attirée par des cas familiaux comme cela l'a été pour nous, depuis quelques temps, on empêchera l'intolérance au saccharose de provoquer des déshydratations et, des dénutritions sérieuses.

B - Reste la question du traitement enzymatique. Nous avons vu qu'il était prouvé que l'adjonction d'invertase ou de saccharase permettait la tolérance du sucre. Les doses sont de l'ordre de 25 mg/kg de poids ce qui permet théorique-

ment d'hydrolyser 25 g de saccharose. Mais, dans le cas où nous l'avons essayé (obs. n° 2), la saccharase nous a paru faciliter les vomissements, et nous l'avons abandonnée.

Au surplus, la possibilité de permettre une croissance normale en remplaçant le saccharose par du glucose enlève beaucoup d'intérêt à la méthode.

C - Enfin, si la coproculture révèle l'existence d'une infection entérale surajoutée, ce qui est fréquent, il va sans dire que les antibiotiques habituels trouvent leurs indications.

D - Mais l'intolérance au saccharose est, nous l'avons vu, associée assez fréquemment à une intolérance à l'isomaltose, et celà va poser des problèmes lors de l'administration des farines et du tapioca.

On peut s'en tirer de la façon suivante :

- donner de très petites doses de farine ou de tapioca pour tâter la tolérance. Si ces petites doses ne sont pas supportées, on peut sans grand préjudice retarder l'administration des farines (ce que nous avons fait). On peut aussi ajouter alors, au repas, de l'isomaltase qui, en tant que traitement enzymatique, aurait plus d'intérêt que l'invertase. On peut, du reste, au lieu de donner des farines, administrer assez précocément des purées de pommes de terre, la purée étant bien tolérée.

Il faut surtout se méfier, si l'intolérance au saccharose est prolongée, de donner par inadvertance à l'enfant des aliments contenant du sucre (ex. sirops médicamenteux).

EN RESUME :

Dans un premier temps : soupe de carottes précédée ou non d'une perfusion - reprise progressive du lait sous forme de lait non saccharosé.

En cas d'échec, recourir à un régime d'hydrolysat de caséïne, fructose - huile d'olive - ; attendre que la nutrition soit bonne pour pratiquer les épreuves de charge - ; se méfier de l'introduction de farines, et ne le faire que très progressivement en les supprimant si besoin. Varier le régime avec des purées - ; essayer vers l'âge de 12 - 18 mois de donner de toutes petites

quantités de sucre, pour voir si l'intolérance s'est atténuée. Tels sont les principes que nous pensons les plus essentiels pour traiter une intolérance au saccharose.

*
* *

H - CONCLUSIONS

En étudiant 4 observations, prises dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur DELAITRE, nous avons jugé intéressant de revenir sur la question de l'intolérance au saccharose.

Cette affection, de connaissance récente, puisque les premiers cas de Weijers, Van de Kamer et Dicke, datent seulement de 1960, la première observation française de 1961, semble en fait relativement fréquente.

Elle est essentielle à connaître, puisqu'un traitement des plus simples permet du jour au lendemain de supprimer une diarrhée chronique et grave, pouvant entraîner un pronostic fatal.

Nos conclusions rejoignent celles des divers auteurs qui l'ont décrite, et nos observations nous permettent d'insister sur les points suivants :

1 - La facilité habituelle du diagnostic pour peu qu'on ait la notion de la maladie.

Les deux éléments de ce diagnostic sont :

- tout d'abord, l'existence de selles diarrhéïques nombreuses, liquides, acides avec pH des selles au-dessous de 5, entraînant un érythème fessier qui, par son intensité, est à lui seul une présomption en faveur d'une diarrhée des disaccharides.

- 2e élément du diagnostic : cette diarrhée tenace, qui a résisté aux divers régimes institués, et aux antibiotiques, disparaît de façon spectaculaire par la suppression du sucre, et réapparaît avec la même rapidité, quand on ajoute du sucre au biberon.

Il s'agit, donc, d'un diagnostic essentiellement clinique, et les examens complémentaires (dosage d'acide lactique dans les selles, courbe plate de l'hyperglycémie provoquée au saccharose, saccharosurie éventuelle lors de l'épreuve de charge) ne sont que des éléments de confirmation.

2 - L'intolérance au saccharose nous paraît être une affection variable dans son intensité.

Dans certaines formes, l'intolérance n'est pas totale, et de petites doses de sucre peuvent être supportées (0,5 à 1 g par biberon dans notre observation n° 2). Il est même probable que cette intolérance est rarement absolue, comme le prouve la bonne tolérance habituelle à la soupe de Carottes, qui contient des petites doses de saccharose.

Mais nous avons observé que le régime de Carottes pouvait s'accompagner de selles fortement acides - augmentation de l'acide lactique, qui disparaissait après adjonction d'invertase. Ce fait suggère l'existence de formes infra-cliniques de cette affection.

A l'opposé, au maximum d'intolérance, la soupe de carottes pourrait ne pas être supportée.

3 - Les formes familiales ont été signalées par certains des premiers auteurs qui se sont intéressés à l'affection (Prader et Auricchio). Il est probable qu'elles sont fréquentes, si nous nous référons à nos observations, puisque deux frères de chacun de nos deux premiers malades se sont montrés récemment atteints du même syndrome, dont le diagnostic s'est imposé d'emblée en raison des antécédents familiaux.

4 - Sur le plan pathogénique, un déficit en invertase (ou maltase I b) a pu être démontré. Nous avons constaté personnellement que l'adjonction d'invertase permettait une tolérance au saccharose, et réduisait à la normale l'acidité lactique des selles, obtenus après absorption de sucre, et même, nous l'avons dit, de soupe de carottes.

A ce titre pathogénique, cette maladie, où s'associe un déficit en isomaltase, a l'intérêt de s'intégrer au chapitre plus vaste d'enzymopathies dont la galactosémie, l'intolérance au fructose, et l'intolérance au lactose sont des exemples bien démontrés.

5 - Le traitement de nos cas s'est avéré simple, et efficace. Après perfusion veineuse pour corriger la déshydratation, un régime de soupe de carottes, ou de poudre de carottes non sucrées puis l'administration de lait concentré non sucré dans les biberons de soupe de carottes ; le remplacement du saccharose par du glucose à doses relativement faibles nous ont permis d'obtenir, sans difficulté, des selles normales, et une croissance des plus satisfaisantes.

Les farines ont été données tardivement, en raison de leur tolérance médiocre dans les premiers mois. Les purées de légumes ont été bien supportées, et le traitement diététique a toujours suffi sans qu'on ait eu besoin d'ajouter un traitement enzymatique.

Toutefois certains cas graves peuvent ne pas autoriser une reprise précoce du lait, et peuvent exiger pendant quelques semaines un régime à base d'hydrolysat de caséine, fructose et huile d'olives.

Des cas de ce genre devraient devenir de moins en moins fréquents avec la connaissance de cette affection, amenant un diagnostic de plus en plus précoce.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :
Pr JULIEN MARIE.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr G. CORDIER.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSEN D.
Celiac Syndrom - The relationship of celiac disease starch intolerance and steatorrhea (J. Pediatrics n° 30, 1947)

2 - AURICCHIO S., PRADER A., MURSET G., WITT G.
Saccharose intoleranz - Durchfall infolge hereditären Mangels an Saccharoseaktivität (Helvet - Poed. Acta 16-483-1961)

3 - AURICCHIO S., PRADER A., MURSET G., WITT G.
Intestinal isomaltose deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance (Lancet II, 556, 1962)

4 - AURICCHIO S.
Le diarree de deficit di attivita disaccaridasiche intestinali (Pediatria Napoli, 1963, 71 - n° 4 - p. 691-712)

5 - AURICCHIO S., DAHLQVIST A., MURSET G., PRADER A.
Isomaltose intolerance causing decreased ability toutilise dietary starch (J. Pediatries 1963 - 62 - p. 165-176)

6 - BACH Ch., THINEZ H., SCHOEFER P., CAYROCHE P.
Intolerance au saccharose chez un nourrisson.
(Arch. fr. de Ped. 1962 - 19 - 1138-45 -
Société française de Pédiatrie, Paris 19 juin 1962)

7 - BARKER S.B. et SUMMERSON W.H.
The calorimetric determination of lactic acid in biological material (J. Biol. Chim. 1941 - 138 - p. 535)

8 - BAUZA C. et MATTEO A.
La biopsie gastro-intestinale par aspiration en pédiatrie (Arch. Ped. urug. 1961 - 32 - p. 69-77)

9 - BAUZA C., BRUNSER O., REID A., VERGARAS J., NUNZ, MONTIELO, MENEGHELLO J.
Histopathological, histochemical and electronia microscopic studies of the small bowell and gastric mucosae in coeliac disease.
(Comm. au X Congrès inter. de Ped. Lisbonne Sept. 1962, Ed. p. é84-85).

10 - BERTRAND M.
L'intolérance congénitale au saccharose
(Thèse Lyon 1963).

11 - BORGSTRÖM B., DAHLQVIST A., LUNDH G., SJOVALL J.
Studies of intestinal digestion and absorption in the human.
(J. Clin. Invest. 1957 - 36 - p. 1521)

12 - BORGSTRÖM B., DAHLQVIST A.
Cellular localisation, solubilisation and separation of intestinal glucosidases (Acta chem. Scand. 1958 - 12 - p. 1997)

13 - BRANDBORG L., RUBIN C.E., QUINTON W.E.
A multipurpose instrument for section biopsy of the oesophagus stomach, small bowell and Colon.
(Gastroenterology 1959 - 37 - p 1)

14 - CAMERON A.H.
Duodéno-jejunal biopsy in the investigation of Children with coeliac disease. (Quart. J. Med. 1962 - 31 - p 125-140)

15 - CHAMBERS ET PRATT
Idiosynchrasy to fructose
(Lancet II 1956 - p 340)

16 - CHAPTAL J., JEAN R., Mme D. DOSSA, MEYLAN P.
Diarrhées chroniques, ni infectieuses, ni parasitaires du nourrisson (Arch. fr. de Péd. 1962 - 19 - p 463)

17 - CHAPTAL J., JEAN R., Mme D. DOSSA, GUILLAUMAT R., RIEU P., MOREL G.
Observation familiale d'intolérance digestive au saccharose
(Soc. des S. méd. et biol. Montpellier et Languedoc Médit. Mai 1962)

18 - CEVINI G., GIOVANNINI M., CAREDDU P.
Alterazioni della digestioni e dell'assorbimento intestinale dei glucidi nei disturbi acuti e cronici della nutriziona del lattante (Min. ped. 1962 - 14 - p 831)

19 - CLEMENT M.
Diarrhées chroniques par déficit de l'hydrolyse intestinale du saccharose (Thèse Paris 1962, n° 680)

20 - CLEMENT R.
Intolérance héréditaire au fructose.
(Presse Méd. 1963 - 71 - n° 34)

21 - CORTESI M. et CERVINI G.
L'acido lattico nelle fui di bambini della prima infancia sani e con diarrea (Lattante : 1961 - 32 - p 547)

22 - CRANE R.K.
Intestinal absorption of sugars.
(Physiol. revue 1960 - 40 - p 789)

23 - DAHLQVIST A.
The separation of intestinal invertase and three different intestinal maltases on teae cellulase by gradient elution frontal analysis and mutual displacement chromatography.
(Acta chem. Scand. 1959 - 13 - p 187)

24 - DAHLQVIST A.
Specificity of a purified hog intestinal maltase fraction. Competitive inhibition of maltase activity by other substrates
(Acta chem. Scand. 1959 - 13 - p 2156)

25 - DAHLQVIST A.
Studies on the heat inactivation of intestinal invertase maltase and trehalase (Acta Chem. Scand. 1959 - 13 - p 945)

26 - DAHLQVIST A.
Characterization of three different hog intestinal maltases
(Acta chem. Scand. 1960 - 14 - p 1)

27 - DAHLQVIST A.
Characterization of hog intestinal trehalase
(Acta chem. Scand. 1960 - 14 - p 9)

28 - DAHLQVIST A.
Characterization of hog intestinal invertase as a glucoside invertase - spécificity of purified invertase.
(Acta chem. Scand. 1960 - 14 - p 63)

29 - DAHLQVIST A.
Hog intestinal isomaltase activity
(Acta chem. Scand. 1960 - 14 - p 72)

30 - DAHLQVIST A.
Hog intestinal alpha-glucosidases. Solubilisation separation and characterization. (Hokan, Ohlssons Ektryckeri-Lund. 1960)

31 - DAHLQVIST A.
Substrate inhibition of intestinal glucosidases.
(Acta chem. Scand. 1960 - 14 - p 1797)

32 - DAHLQVIST A. et BORGSTROM B.
Digestion and absorption of disaccharidases in man.
(Biochem. J. 1961 - 81 - p 411)

33 - DAHLQVIST A.
Pig intestinal bêta-glucosidase activity
Relation to bêtagalactosidase (lactase)
(Biochem. Biophys. Acta 1961 - 50 - p 55)

34 - DAHLQVIST A.
The location of carbohydrases in the digestive tract of the pig. (Biochem. J. 1961 - 78 - p 282)

35 - DAHLQVIST A.
Hydrolysis of palatinose (isomaltulose) by pig intestinal glucosidases (Acta chem. Scand. 1961 - 15 - 808)

36 - DAHLQVIST A.
Détermination of maltase and isomaltase activities with a glucose oxydase reagent.
(Biochem J. 1961 - 80 - p 547)

37 - DAHLQVIST A.
Specifity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditay disaccharide intolerance.
(J. Clin. Invert. 1962 - 41 - p 463)

38 - DAHLQVIST A.
The intestinal disaccharidases and disaccharidase intolerance
(Gastroenter. 1962 - VOL. 43 - n° 6)

39 - DAHLQVIST A., AURICCHIO S., SEMENZA G., PRADER A.
Human intestinal disaccharidases and hereditary disaccharide intolerance.
(J. Clin. Invert. 1963 - Vol. 42 - n° 4)

40 - DARLING S., MORTENSEN O., SONDERGAARD G.
Lactosuria and aminoaciduria in infancy. A new error of metabolism.
(Acta Ped. 1960 - 49 - p 281)

41 - DELAITRE R., FONTY P., VARLET et FOURRIER
Diarrhée chronique chez un nourrisson par intolérance au saccharose (Arch. fr. Ped. 1961 - 18 - p 1202, 12-10)
Société Fr. de Ped. 20.6.61)

42 - DELAITRE R., FONTY P.
L'intolérance aux sucres chez le nourrisson.
(Gaz. Med. de Fr. 1962 - 69 - p 213)

43 - DOELL (Ruth G.) et KRETCHMER (Norman)
Intestinal invertase = Precocious development of activity after injection of hydrocortisone (Science V. 143, p 42 - 1964)

44 - DUBOIS R., CHAMPENOIS et J. FRANSEN, DODIEU
Un cas d'intolérance congénitale au sucrose.
(Arch. fr. de Ped. 1964 - n° 2)

45 - DUCOULOMBIER H.
L'intolérance au saccharose.
(Thèse Lille 1963)

46 - DURAND P.
Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi.
(Min. Ped. 1958 - 10 - p 706)

47 - DURAND P.
Lactosurie et saccharosurie
(Rob. Act. Poed 1959 - 4 - p 496)

48 - DURAND P.
Intolérance au lactose - Insuffisance hydrolyse intestinale du lactose (Arch. fr. de Pédiatrie 1960 - 15 - p 407)

49 - DURAND P., MARTINO A.M., LA MEDICA G.M.
Diagnosis of carbohydrate intolérance diarrhoeas by the stool chromatography (Lancet II 1961)

50 - ETIENNE M. et LAPLANE R.
Les diarrhées chroniques du nourrisson par intolérance aux sucres. (Gaz. Méd. fr. 1963 - 70 - p 209)

51 - FOIS A., VEDOVINI F., MARINELLO E.
Intolerranzo congenita allattaso.
(Act. Poed. Latina 1960 - 13 - p 596)

52 - FONTAN A., VERGER P., BATTIN J.J.
Intolérance au saccharose (à propos de deux cas).
(Ste Fr. de Med. Bordeaux 23-11-62)

53 - FOURNIER A., DUCOULOMBIER H., PAULI A., DEVIN P., PATIGNY E.
L'intolérance au saccharose, enzymopathie complexe.
(Arch. fr. de Pédiatrie 1964 - n° 2)

54 - FOUET P.
Emploi des renseignements obtenus grâce à la biopsie par voie orale de la muqueuse de l'intestin grêle.
(Thèse Paris 1960, n° 426)

55 - FRANCOIS R., FREDERICH A., VICENS-CALVET E., Mme BERTRAND J.N., Mme RUITTON-UGLIENDO
Intolérance isolée au saccharose (Pédiatrie 1963, n° 5)

56 - FROESCH, PRADER, LABHART, STUBER, WOLF
Die hereditäre fructose intoleranz = eine bisher nicht bekannte Kongenitale Stoffwechselstörung
(Scw. Med. Wo. 1957, p 1168)

57 - FREZAL J., REY J.
Diarrhée par déficit enzymatique de la digestion des sucres.
(Rev. Méd. 1962 - 68, p. 99)

58 - GERRITSMA K.W.
Quantitative determination of the lower fatty acids infocces by partition chromatography.
(Thèse Utrecht 1954)

59 - GOROUBEN J.C., BEDU J., LE BALLE J.C., GRUMBACH R., YENGER J., WEILL J., KAPLAN M.
L'intolérance au saccharose - Etude clinique et biologique de 5 cas. (Arch. fr. Ped. 1963 - 20 - p 253)

60 - GRENET P., LESTRADET H., DUGAS M., IRRIGUEZ M., GOURGON R.
Absence de saccharase, cause de diarrhée chronique chez un nourrisson (Arch. Fr. Ped. 1962, n° 8 - Ste Fr. Med. 19.6.62)

61 - GRYBOSKI J.
Evolution of chronic diarrhéa and failure to thrive. Recent advancy (Clin. Ped. 1963 - 2 - p 139)

62 - HAWORTH J.C.
Sugars in the blood and urine of children following the ingestion of disaccharides (Arch. Dis. Chil. 1960-35- p 552)

63 - HAWORTH J.C. - Mc CREDIC D.
Chromatographic separation of reducing sugars in the urines of new born babies (Arch. Dis. Chil. 1956 - 31 - p 189)

64 - HAWORTH J.C., Mc DONALD M.S.
Reducing sugars in the urine and blood of premature babies (Arch. Dis-Chil. 1957 - 32 - p 417)

65 - HOLZEL A., SCHWARZ V., SUTCLIFFE X.W.
Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy (Lancet I, 1959, p 1126)

66 - JENSEN P.E.
Intestinal invertase mangel som årsag til Kronisk diare et tilfaede af rorsukkerintolerans (Ugeskrift Laeger 1962, 124 - p 353)

67 - JENSEN P.E.
Intolerance of cane sugar as a sequel of an enzyme deficiency (Acta Paed. Upsala 1962 - 51, p 227)

68 - JEUNE M., CHARRAT A., COTTE J., FOURNIER P.
Sur un cas de lactosurie congénitale.
(Arch. fr. Ped. 1960 - 15 - n° 4)

69 - JEUNE M., COTTE J., VIBERT J., Melle M. MATHIEU, Melle D. MONIER
Un cas d'intolérance au saccharose.
(Arch. fr. Ped. 1964 - n° 2)

70 - JOS J.
La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de Malabsorption. (Thèse Paris 1962)

71 - KAMER (J.H.Van de), WEIGERS H.E., DICKE W.K.
Chronische Durchfall verursacht durch einen Mangel an zuckerspaltenden Enzymen (Gastroenterologia 1962 - 97 - p 349)

72 - LAPLANE R., POLONOWSKI C., ETIENNE M., DEBRAY P., LODS J.C., PISSARO B.
L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif. Ses rapports avec l'intolérance au lactose et le syndrome coeliaque.
(Arch. fr. Ped. 1962 - 7 - p 895)

73 - LARNER J. et Mc NICKLE C.M.
Gastro-intestinal digestion of starch - The action of oligo-1-6 glucosidase on bronched saccharides.
(J. Biol. chem. 1955 - 215 - p 723)

74 - LARNER J. et GILLEPSIE R.E.
Gastro-intestinal digestion of starch - Properties of the intestinal carbohydrases (J. Biol. chem. 1956 - 223 - p 703)

75 - LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL Cl., COLIN J., MERCIER S., TURPIN J., BOUQUIER J.
L'intolérance héréditaire au fructose.
(Arch. fr. Ped. 1962 - n° 7)

76 - METZENBERG R.C.
A gene affecting the repression of invertase and trehalase in neurospora.
(Arch. Biochem. 1962 - 96 - p 468)

77 - MILLER D. et CRANE R.K.
The digestive function of the epithelium of the small intestine. An intracellular locus of disaccharide and sugar phosphate ester hydrolysis (Biochem. Biophys. Acta 1961 - 52 - p 281)

78 - NEZELOF C. et JOS J.
Biopsie intestinale chez l'enfant.
(Journées pédiatriques 1963)

79 - NORDIO S., LA MEDICA G., VIGNOLO L.
Un caso di diarréa cronica, connatale de intolleranza al saccarosia col alle destrine (Min. Ped. 1961-13-p 1766)

80 - PAGET M. et COUSTENOBLE P.
A propos d'un cas de carence innée en alphaglucosidase entraînant une intolérance au saccharose.
(Ann. Biol. clin. 1962 - 20 - p 987)

81 - PENA J.
Una observaçion de intolerancia à la sacarosa.
(Santiago de C. 1962)

82 - PRADER A., AURICCHIO S., MURSET G.
Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharose aktitvität (Saccharose intoleranz)
(Schweiz Med. w. Schr. 1961 - 91 - p 465)

83 - POLONOVSKI C. et COLIN J.
Les explorations biologiques en pédiatrie
(Exp. Sc. Fr. Paris 1955)

84 - REY J., FREZAL J.
Les mélituries (Med. Inf. 1962 - 5 - p 315)

85 - REY J., FREZAL J., JOS J., BAUCHE S., LAMY M.
Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale du saccharose, du maltose et de l'isomaltose.
(Arch. Fr. Ped. 1963, n° 4)

86 - RUBINO A., REY J., JOS J., AURICCHIO S.
Activité des disaccharidases intestinales dans un cas d'intolérance au saccharose et à l'isomaltose.
(Rev. fr. d'é. clin. Biol. vol. n° 1, 1964)

87 - SAKULA J. et SHINER M
Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa
(Lancet 1957 - 173 - p. 876)

88 - SHINER M. et DONIAC I.
Histopathologic studies in steatorrhea
(Gastroenterology 1960 - 38 - p 419)

89 - VAISMAN L.C.
L'intolérance au saccharose chez le nourrisson à propos d'une observation. Thèse Paris 1962, n° 1059

90 - VOPEL J.C.
Contribution à l'étude de l'intolérance au saccharose chez le nourrisson.
(Thèse Paris 1962, n° 23)

91 - WEIDENHAGEN R. et LORENZ S.
Palatinose, ein neues bakterielles Umwandlungs produkt des saccharoses.
(Z. Zucker industr. 1957 - 7 - p 553)

92 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H., MOSSEL D.A., DICKE Nik.
Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
(Lancet 1960 - 2 - p 196)

93 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H., DICKE W.K., IJSSELING J.
Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
(I Acta Poedr. Upsela (1961 - 50 p 55)

94 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H.
Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
(Acta Poed. Uppsala 1962 - 51 - p 37)

95 - WEILL J. et GOROUBEN J.C.
Les méliturie de l'enfant.
(Probl. Med. 1960 - 69 - p 280)

96 - WEILL J. et GOROUBEN J.C.
Les problèmes actuels de l'intolérance au lait.
(Rev. Med. 1962 - 105)

97 - WILSON T.
Intestinal absorption
(Saunders ed. Philad 1962)

98 - YONIS J.Z., KARP M., GARTY R.
Diarrhée chronique due à un déficit en invertase.
(Harefurh 1962 - 62 - p 408)

99 - ZITTOUN R.
Tolérance aux sucres et fermentations intestinales. Intérêt du dosage de l'acide lactique fécal.
(Thèse Paris 1962 n° 155)

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90